

(12)

SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: **16/08/2007**

(22) Fecha de presentación: **03/08/2007**

(21) Número de solicitud: **2007009393**

(86) Número de solicitud PCT: **EP 06/01027**

(87) Número de publicación PCT: **WO 2006/082099 (10/08/2006)**

(30) Prioridad(es): **04/02/2005 DE 102005005446.3**

(71) Solicitante:

GRUNENTHAL GMBH.*
Zieglerstrasse 6 52078 Aachen DE

(72) Inventor(es):

Judy ASHWORTH
400 Chambers Street, Apt. 27K New
York NY 10282 US
Elisabeth ARKENAU-MARICJohannes
BARTHOLOMAUS

(74) Representante:

NORA SILVIA CARMONA ROJAS*
Av. Insurgentes Sur 1898, Piso 21 Distrito
Federal 01030 MX

(54) Título: **FORMAS FARMACEUTICAS RESISTENTES A LA ROTURA CON LIBERACION CONTROLADA.**

(54) Title: **BREAK-RESISTANT DELAYED-RELEASE FORMS OF ADMINISTRATION.**

(57) Resumen

La invención se refiere a una forma farmacéutica que comprende una sustancia fisiológicamente efectiva (A); dado el caso, uno o varios adyuvantes (B) fisiológicamente compatibles; y un polímero sintético o natural (C); y una cera opcional, natural, semisintética o sintética (D). La forma farmacéutica referida está provista de una resistencia a la rotura de al menos 400 N y libera la sustancia (A) fisiológicamente efectiva al menos en parte de una manera controlada en condiciones fisiológicas.

(57) Abstract

The invention relates to a form of administration comprising a physiologically effective substance (A); one or several optional physiologically acceptable adjuvants (B); a synthetic or natural polymer (C); and an optional natural, semisynthetic, or synthetic wax (D). Said form of administration is provided with a minimum breaking strength of 400 N while releasing the physiologically effective substance (A) at least partly in a delayed manner in physiological conditions.

FORMAS FARMACÉUTICAS RESISTENTES A LA ROTURA CON LIBERACIÓN
CONTROLADA

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se relaciona con una forma farmacéutica para administrar una sustancia fisiológicamente eficaz (A), estando estabilizada mecánicamente la forma farmacéutica de manera que no puede triturarse o al menos sólo difícilmente con los métodos
10 habituales, como martilleo, molienda, machacado, etc. La sustancia (A) se libera de la forma farmacéutica según la invención en condiciones fisiológicas con un perfil al menos parcialmente controlado.

Se preparan numerosas sustancias fisiológicamente eficaces, como complementos alimentarios, fármacos, etc., como formulaciones de liberación controlada, es decir, a diferencia de las formulaciones habituales (por ejemplo, las denominadas formulaciones de liberación inmediata ("immediate release")), las sustancias se liberan en el
20 organismo a partir de estar formulaciones retrasadas a lo largo de un intervalo de tiempo comparativamente largo que frecuentemente es de varias horas. La liberación de la sustancia a partir de la forma farmacéutica por un lado y el metabolismo o eliminación por el organismo por otro lado
25 garantizan un nivel de plasma en sangre relativamente

homogéneo de la sustancia administrada. Como consecuencia de esto puede reducirse frecuentemente la cantidad de unidades de dosis que deben ingerir por día los pacientes, frecuentemente incluso sólo es necesaria una ingesta una o 5 dos veces al día.

En determinados casos, las formulaciones de liberación controlada también pueden disminuir la dimensión de los efectos secundarios de la sustancia. Así, en el caso de algunos fármacos aparecen, por ejemplo, fuertes efectos 10 secundarios cuando se supera en el plasma sanguíneo al menos temporalmente una concentración límite determinada del fármaco. Por tanto, los fármacos de este tipo no son adecuados, en general, para formulaciones de "liberación inmediata", especialmente cuando sólo se desea una 15 administración dos o tres veces al día. Por tanto, los fármacos de este tipo se administran normalmente como formulaciones de liberación controlada, mediante lo que se garantiza una liberación continua del principio activo y se evita la aparición a corto plazo de concentraciones altas.

20 En el caso de las formulaciones de liberación controlada, la sustancia fisiológicamente eficaz está normalmente incluida o bien en una matriz que controla la liberación, y/o bien la forma farmacéutica está recubierta de una película que controla la liberación.

25 Sin embargo, especialmente los pacientes

ancianos, tienen frecuentemente dificultades para ingerir las formas farmacéuticas sólidas como comprimidos, cápsulas de gelatina, etc. En este sentido, se atragantan y a veces desarrollan aversiones marcadas a las formas farmacéuticas 5 de este tipo.

Para tratar este problema se desarrollaron diferentes aparatos con cuya ayuda pueden triturarse o pulverizarse formas farmacéuticas sólidas (triturador de comprimidos, "tablet crusher"). El uso de aparatos de este 10 tipo tiene lugar, por ejemplo, por el personal sanitario en residencias de ancianos. Entonces, las formas farmacéuticas no se administran a las personas que necesitan atención sanitaria como comprimido, etc., sino como polvo, por ejemplo, para evitar las dificultades al tragarse los 15 comprimidos.

Sin embargo, la trituración de las formas farmacéuticas con tales aparatos es problemática cuando en el caso de las formas farmacéuticas se trata de formulaciones de liberación controlada. En el caso normal, 20 la trituración conduce concretamente a que se destruya la estructura interna de la forma farmacéutica, que es responsable de la liberación controlada, mediante lo que se suprime el efecto Controlado. A consecuencia de la trituración, se acortan las vías de difusión de las 25 sustancias fisiológicamente eficaces contenidas y/o se

eliminan las barreras de difusión. Entonces, una formulación de liberación controlada, en la que debe conseguirse la liberación retrasada con ayuda de un recubrimiento de película, después de la trituración 5 todavía presenta sólo una pequeña proporción porcentual de su superficie sólida con respecto al recubrimiento de película. Como consecuencia de esto, después de la administración se libera frecuentemente toda la sustancia fisiológicamente eficaz contenida originariamente en la 10 forma farmacéutica en un tiempo relativamente corto, mediante lo que se alcanza repentinamente una concentración en plasma comparativamente muy alta de la sustancia en un intervalo de tiempo relativamente corto. A partir de las formulaciones de liberación controlada originarias se 15 convierten de esta manera en formulaciones de "liberación inmediata" ("immediate release").

Sin embargo, dependiendo de la eficacia fisiológica de la sustancia esto puede causar efectos secundarios considerables, en casos extremos incluso 20 conducir hasta la muerte del paciente. Ejemplos de sustancias con un potencias de riesgo de este tipo son antiparkinsonianos, antiepilépticos, antidiabéticos, antihipertensores, antiarrítmicos, etc.

En el caso normal, las personas que trituran las 25 formas farmacéuticas para ellas mismas o para otras no son

conscientes de estos riesgos. Se conocen casos de muerte de pacientes que probablemente pueden atribuirse a una pulverización de formulaciones de liberación controlada por las enfermeras o enfermeros. Con respecto a otros detalles 5 puede remitirse, por ejemplo, a J.E. Mitchell, *Oral Dosage Forms That Should Not Be Crushed: 2000 Update*. Hospital Pharmacy, 2000; H. Miller et al., *To Crush or Not to Crush*, Nursing 2000; R. Griftith et al., *Tablet Crushing and the law: the implications for nursing*; Prof. Nurse 2003; y J.G. 10 Schier et al, *Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine*, Ann. Pharmacotherapy 2003. A. James, *The legal and clinical implications of crushing tablet medication*, Nurse Times 2005, 100(50), 28-9; und P. Cornish, *"Avoid the Crush": hazards of medication 15 administration in patients with dysphagia or feeding tube*, CMAJ. 2005, 172(7), 871-2.

En el caso de niños pequeños las formulaciones de liberación controlada también pueden causar problemas. Así, los niños no pueden diferenciar frecuentemente formas 20 farmacéuticas sólidas de dulces. Si los niños encuentran tales formas farmacéuticas, por ejemplo, porque sus padres las han dejado en la casa por descuido, entonces existe el riesgo de que los niños crean que las formas farmacéuticas son caramelos y que se las metan en la boca y las 25 mastiquen. En este sentido, si se trata de formulaciones de

liberación controlada que contienen un fármaco en una dosificación que está destinada para un adulto, entonces en un caso de este tipo ya existe para el niño el peligro de una sobredosis por las grandes cantidades de fármaco 5 contenido. Pero este riesgo se agrava todavía más al mascar la forma farmacéutica y al suprimir con ello del efecto Controlado asociado, debido a que la ya de todos modos dosis demasiado alta se libera adicionalmente también incluso en un intervalo de tiempo muy acortado, que ya 10 traería consigo riesgos considerables para un adulto, pero que para un niño puede tener consecuencias mucho más drásticas.

El mascado de formulaciones de liberación controlada también puede conducir en el caso de adultos a 15 una sobredosis de la sustancia contenida. Así, los adultos mastican de vez en cuando las formas farmacéuticas de manera completamente consciente ya que (frecuentemente por desconocimiento del tipo y del fin de una formulación de liberación controlada) esperan de ellas un efecto deseado 20 más rápido.

Una conocida posibilidad para reducir el riesgo que parte de una trituración de las formulaciones de liberación controlada consiste en añadir a la forma farmacéutica antagonistas, es decir, antídotos o compuestos 25 que conducen a reacciones de rechazo fisiológicas,

desarrollándose entonces el efecto fisiológico de estas sustancias añadidas sólo a ser posible cuando la forma farmacéutica se trituro antes de la administración. Pero sin embargo este método tiene la desventaja de que la 5 sustancia fisiológicamente eficaz se administra en forma de liberación no Controlada y que se carga al organismo adicionalmente con otra sustancia fisiológicamente eficaz, por ejemplo, un antídoto, o se desencadena una reacción de rechazo, como por ejemplo, vómitos.

10 Por tanto, existe la necesidad de formas de administración farmacéuticas con liberación controlada que disminuyan el riesgo por sobredosis, de manera que pueda prescindirse de antídotos, etc.

Por tanto, el objetivo de la invención se basa en 15 producir una forma farmacéutica que libere de manera Controlada una sustancia fisiológicamente eficaz, pero que disminuya el riesgo de sobredosis, especialmente a consecuencia de una manipulación inadecuada de la forma farmacéutica, como masticado, molienda, machacado, etc.

20 Se encontró de manera sorprendente que este objetivo se alcanza mediante una forma farmacéutica que comprende

25 - una sustancia fisiológicamente eficaz (A) con al menos liberación parcialmente Controlada (= componente (A));

- dado el caso uno o más adyuvantes fisiológicamente compatibles (B) (= componente (B));

- un polímero natural o sintético (C) (= componente (C)); y

5 - eventualmente una cera (D) natural, semisintética o sintética (= componente (D));

presentando la forma farmacéutica una resistencia a la rotura de al menos 400 N, preferentemente al menos 420 N, más preferentemente al menos 440 N, con aún más 10 preferencia al menos 500 N y liberando, en condiciones fisiológicas, la sustancia (A) fisiológicamente activa el menos en parte en forma Controlada. La forma farmacéutica inventiva comprende, consecuentemente, una sustancia (A) fisiológicamente activa exhibiendo, al menos parcialmente, 15 una liberación controlada.

La forma farmacéutica según la invención presenta una resistencia mecánica a lo largo de un amplio intervalo de temperatura, además de la resistencia a la rotura, dado el caso también dureza y resistencia al choque suficientes 20 de manera que prácticamente no puede triturarse o pulverizarse mediante mascado, machacado, martillado, etc. y tampoco con ayuda de aparatos que pueden obtenerse comercialmente para la pulverización de formas farmacéuticas habituales. En este sentido, esto no se 25 consigue necesariamente mediante la dureza de la forma

farmacéutica. Así, especialmente su resistencia al choque también puede conducir a que la forma farmacéutica según la invención pueda deformarse, concretamente a consecuencia de una acción mecánica desde el exterior, por ejemplo con 5 ayuda de un martillo, pero en este sentido no se descompone en varios fragmentos. Entonces, no se produce una propia trituración cuando la forma farmacéutica se enfria a continuación para aumentar su fragilidad, por ejemplo a temperaturas inferiores a -25°C, -40°C o por ejemplo en 10 nitrógeno líquido.

Como consecuencia de esto se mantiene la liberación controlada y se evita eficazmente una sobredosis como consecuencia de una manipulación inadecuada de forma farmacéutica.

15 Las características ventajosas de las formas farmacéuticas inventivas, en particular también sus características mecánicas, no pueden lograrse automáticamente mediante el procesamiento de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D) 20 con la ayuda de cualquiera de los métodos convencionales para la producción de formas farmacéuticas. Más bien es, usualmente, necesario seleccionar para la producción unos aparatos apropiados y ajustar parámetros adecuados, en particular presión/fuerza, temperatura y tiempo. Sólo si 25 los componentes se expuestos, durante la producción de la

forma farmacéutica, a una presión suficiente con una temperatura suficiente durante un período suficiente es posible obtener una formas farmacéuticas con las características deseables. Por lo tanto, aún empleando unos 5 aparatos convencionales, es necesario adecuar usualmente los protocolos de producción para cumplir con los criterios requeridos.

Por liberación controlada se entiende, preferiblemente, según la invención un perfil de liberación 10 en el que la sustancia fisiológicamente eficaz se libera con el objetivo de un alargamiento del efecto terapéutico a lo largo de un período de tiempo más largo con una disminución de la frecuencia de ingestión. Esto se alcanza especialmente en el caso de administración peroral. La 15 expresión "con al menos liberación parcialmente Controlada" comprende según la invención cualquier tipo de formas farmacéuticas que garantizan una liberación modificada de las sustancias fisiológicamente eficaces contenidas en ellas. En el caso de las formas farmacéuticas se trata 20 preferiblemente de formas farmacéuticas recubiertas o no recubiertas que se producen con adyuvantes especiales, según procedimientos especiales o mediante la combinación de ambas posibilidades, para modificar de manera específica la velocidad de liberación o el sitio de liberación. Con 25 respecto al transcurso temporal de la liberación, en el

caso de las formas farmacéuticas según la invención están comprendidos los siguientes tipos: liberación demorada (extended release, delayed release), liberación de acción repetida (repeat action release), liberación prolongada 5 (prolonged release) y liberación sostenida (sustained release).

Para fines de la descripción, "liberación demorada" define, preferentemente, una liberación demorada de la sustancia fisiológicamente activa durante un periodo 10 (lag time) finito definido, después de cuyo término la liberación se produce sin impedimento. "Liberación de acción repetida" define, preferentemente, la liberación inicial de una primera cantidad parcial de la sustancia fisiológicamente activa, seguida por, al menos, otra 15 cantidad parcial, que es liberada a continuación. "Liberación sostenida" define, preferentemente, una liberación con tasa de liberación disminuida, con la finalidad de sostener una actividad terapéutica, reducir efectos tóxicos o por otros motivos terapéuticos. 20 "Liberación sostenida uniformemente" define, preferentemente, una liberación continua durante un periodo relativamente extendido con la finalidad de disminuir la frecuencia de la administración. En cuanto a detalles adicionales puede remitirse, por ejemplo, a K.H. Bauer, 25 Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6^a edición, WVG

Stuttgart, 1999; y Farmacopea europea.

En una forma de realización preferida, la forma farmacéutica según la invención libera en condiciones fisiológicas después de 5 horas como mucho el 99%, más 5 preferiblemente como mucho el 90%, más preferiblemente como mucho el 75%, incluso más preferiblemente como mucho el 50%, lo más preferiblemente como mucho el 40% y especialmente como mucho el 30% de la sustancia (A). En este sentido, se prefiere especialmente que la forma 10 farmacéutica no contenga en este caso ni clorhidrato de tramadol ni clorhidrato de oxicodona, de manera más preferida ningún opioide [N02A] (para el significado de "N02A" véase más adelante). En este sentido, la liberación 15 se determina preferiblemente según el procedimiento normalizado en la Farmacopea europea, preferiblemente en las condiciones indicadas en el ejemplo 1.

Preferentemente, la forma farmacéutica inventiva libera, en condiciones fisiológicas, después de 30 minutos el 0.1 a 75 % por peso, después de 240 minutos el 0.5 a 95 20 % por peso, después de 480 minutos el 1.0 a 100 % por peso, y después de 720 minutos el 2.5 a 100 % por peso de la sustancia (A) fisiológicamente activa.

Otros perfiles de liberación 1 a 5 son resumidos en la siguiente tabla [indicaciones en % por peso del 25 componente (A) liberado]:

5

tiempo [h]	no. 1	no. 2	no. 3	no. 4	no. 5
1	0-30	0-50	0-50	15-25	20-50
2	0-40	0-75	0-75	23-35	40-75
3	3-55	3-95	10-95	30-45	60-95
8	10-65	10-100	35-100	40-60	80-100
12	20-75	20-100	55-100	55-70	90-100
16	30-88	30-100	70-100	60-75	
24	50-100	50-100	50-100	>90	
36	>80	>80			

Preferentemente, las características de liberación de la forma farmacéutica inventiva es independientemente en buena medida del índice pH del medio de liberación, es decir, el perfil de liberación en un jugo intestinal artificial corresponde, esencialmente, al perfil de liberación en el jugo gástrico artificial. La desviación entre sí de los dos perfiles de liberación asciende, preferentemente, en todo momento de la medicación a un máximo de 20%, preferentemente un máximo de 15%, aún más preferentemente a un máximo de 10% y con aún más preferencia a un máximo de 7.5%, con la mayor preferencia a un máximo de 5.0% y especialmente un máximo de 2.5%.

Preferentemente, la forma farmacéutica inventiva exhibe un comportamiento de liberación uniforme. Se prefiere, en esto, que el comportamiento de liberación de la sustancia (A) fisiológicamente activa es uniforme de manera interindividual (es decir, en la comparación de formas farmacéuticas producidas con el mismo método) y/o dentro de la misma forma farmacéutica individual (es decir,

en la comparación de segmentos parciales de la misma forma farmacéutica). Preferentemente, en una comparación semejante de dos muestras, la masa de, preferentemente, en cada caso 500 mg, la cantidad de sustancia activa liberada 5 en total se desvía, la una de la otra, en todo momento de la medición por un máximo de 20%, con mayor preferencia por un máximo de 15%, con aún mayor preferencia por un máximo de 10%, con aún maor preferencia por un máximo de 7.5%, con la mayor preferencia por un máximo de 5.0% y en particular 10 por un máximo de 2.5%.

Preferentemente, el perfil de liberación de la forma farmacéutica inventiva es estable al almacenamiento, preferentemente con una temperatura de almacenamiento aumentada, por ejemplo, a 37 °C durante 3 meses en 15 recipientes sellados. En este contexto, "estable al almacenamiento" significa, que los dos perfiles de liberación, en una comparación del perfil de liberación inicial con el perfil de liberación después de almacenamiento en cualquier momento de la medición se 20 desvian, el uno del otro, por un máximo de 20%, con mayor preferencia por un máximo de 15%, con aún mayor preferencia por un máximo de 10%, con aún maor preferencia por un máximo de 7.5%, con la mayor preferencia por un máximo de 5.0% y en particular por un máximo de 2.5%.

25 Mediante el uso de determinados polímeros en

cantidad adecuada y en condiciones adecuadas se alcanza según la invención que la forma farmacéutica presente una resistencia a la rotura de al menos 400 N, preferentemente al menos 420 N, más preferentemente al menos 440 N, aún más 5 preferentemente al menos 460 N, con la mayor preferencia de al menos 480 N y en particular de al menos 500 N (medida como se indica en la memoria descriptiva; el método preferido inventivamente para la determinación de la resistencia a la rotura es una modificación del método 10 descrito en Farmacopedia Europea 5.0, en la página 235, 2.9.8 "Resistance to Crushing of Tablets"). Mediante esto se consigue evitar de manera eficaz una trituración, por ejemplo, una pulverización de la forma farmacéutica con medios habituales.

15 Por una trituración se entiende según la invención la pulverización de la forma farmacéutica mediante una fuerza con medios habituales como por ejemplo mortero y mano de mortero, martillo, mazo u otros medios 20 usuales para la pulverización, también especialmente dispositivos principalmente desarrollados para esto (triturador de comprimidos), no pudiéndose sobreponer una proporción de finos dado el caso presente (tamaño de partícula igual o inferior a 0.3 mm) del 5% en peso.

Por tanto, la forma farmacéutica según la 25 invención es adecuada para evitar la sobredosis de

sustancias fisiológicamente eficaces, especialmente de complementos alimentarios y fármacos que se producen en formulaciones de liberación controlada. En este sentido también puede prescindirse de antídotos, sustancias 5 irritantes, etc. Además de impedir las sobredosis y los riesgos asociados a esto para los pacientes, las formas farmacéuticas según la invención garantizan además el que se mantienen las ventajas restantes de la formulación de liberación controlada, como por ejemplo una liberación 10 uniforme a lo largo de un periodo de tiempo más largo, y que no pueden suprimirse bruscamente

Para alcanzar la resistencia a la rotura necesaria de la forma farmacéutica según la invención se utiliza al menos un polímero (C) sintético o natural, que 15 contribuye de manera decisiva a aumentar la resistencia a la rotura de la forma farmacéutica. La resistencia a la rotura de la forma farmacéutica es de al menos 400 N, preferentemente al menos 420 N, más preferentemente al menos 440 N, aún más preferentemente al menos 460 N, con la 20 mayor preferencia de al menos 480 N y en particular de al menos 500 N determinándose la resistencia a la rotura según los métodos indicados en la memoria descriptiva. En una forma de realización preferida, la resistencia a la rotura de la forma farmacéutica es de al menos 500 N, de manera 25 más preferida de al menos 600 N, de manera más preferida de

al menos 700 N, de manera todavía más preferida de al menos 800 N, de manera todavía más preferida de al menos 900 N, de la manera más preferida de al menos 1000 N y especialmente de al menos 1100 N.

5 Además de su resistencia a la rotura, la forma farmacéutica inventiva se caracteriza, preferentemente, también por otras características farmacéuticas, por ejemplo su dureza, su tenacidad ante los golpes, su elasticidad ante los golpes y/o su módulo de elasticidad, 10 eventualmente también a temperaturas bajas (por ejemplo, por debajo de -24° C, por debajo de -40° C o en nitrógeno líquido).

En una modalidad preferida, la forma farmacéutica inventiva exhibe una densidad de, al menos, 0.80 o de, al 15 menos, 0.85 g/cm³, con mayor preferencia de, al menos, 0.90 o de, al menos, 0.95 g/cm³, con aún mayor preferencia de, al menos, 1.00 o de, al menos, 1.05 g/cm³, o al menos 1.10, con la mayor preferencia en el área de 0.80 a 1.35 g/cm³ y en particular en el área de 0.95 a 1.25 g/cm³.

20 La forma farmacéutica inventiva se caracteriza por una distribución de densidad comparativamente homogénea. Preferentemente, las densidades de dos segmentos parciales de la forma farmacéutica, teniendo en cada caso de 1.0 mm³, se desvian, el uno del otro, por un máximo de 25 ±10%, con mayor preferencia por un máximo de ±7.5%, con aún

mayor preferencia por un máximo de $\pm 5.0\%$, con la mayor preferencia por un máximo de $\pm 2.5\%$, y en particular por un máximo de $\pm 1.0\%$.

La forma farmacéutica inventiva se caracteriza 5 por una distribución comparativamente homogénea de la sustancia (A) fisiológicamente activa. Preferentemente, el contenido del componente (A) en dos segmentos parciales de la forma farmacéutica con un volumen de, en cada caso, 1.0 mm^3 se desvían, el uno del otro, por un máximo de $\pm 10\%$, con 10 mayor preferencia por un máximo de $\pm 7.5\%$, con aún mayor preferencia por un máximo de $\pm 5.0\%$, con la mayor preferencia por un máximo de $\pm 2.5\%$, y en particular por un máximo de $\pm 1.0\%$.

El peso total de la forma farmacéutica inventiva 15 se ubica, preferentemente, en el área de 0.01 g a 1.5 g, con mayor preferencia de 0.05 g a 1.2 g, con aún mayor preferencia de 0.1 g a 1.0 g, y con la mayor preferencia de 0.2 g a 0.9 g, y en particular de 0.25 g a 0.8 g.

La forma farmacéutica según la invención contiene 20 preferiblemente al menos un polímero (C) seleccionado del grupo que consta de poli(óxido de alquíleno), preferiblemente poli(óxido de metíleno), poli(óxido de etíleno), poli(óxido de propileno); polietíleno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), policarbonato, 25 poliestireno, poliacrilato, poli(hidroxiácidos grasos),

como por ejemplo poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) (Biopol®), poli(ácido hidroxivaleriánico), policaprolactona, poli(alcohol vinílico), poliesteramida, poli(succinato de etileno), polilactona, poliglicólida, 5 poliuretano, polivinilpirrolidona, poliamida, polilactida, poliacetal (por ejemplo, polisacáridos dado el caso con cadenas laterales modificadas), poli(lactida-glicólica), polilactona, poliglicólido, poliortoester, polianhídrido, polímero de bloque de polietilenglicol y poli(tereftalato 10 de butileno) (Polyactive®), polianhídrido (Polifeprasan), sus copolímeros y mezclas de al menos dos de los polímeros mencionados.

Se prefieren poli(óxidos de alquieno) termoplásticos de alto peso molecular, en particular óxido 15 de polietileno, óxido de polipropileno o sus copolímeros de bloque. Se prefieren especialmente poli(óxidos de etileno) de alto peso molecular con un peso molecular (M_w) preferiblemente promedio en peso o un peso molecular promedio en viscosidad (M_v) de al menos $0.5 \cdot 10^6$ g/mol, 20 preferiblemente de al menos $1.0 \cdot 10^6$ g/mol, de manera más preferida de al menos $2.5 \cdot 10^6$ g/mol, de manera todavía más preferida de al menos $5.0 \cdot 10^6$ g/mol, lo más preferiblemente de al menos $7.5 \cdot 10^5$ g/mol y especialmente de al menos $10 \cdot 10^6$ g/mol, preferiblemente de 1.0 a $15 \cdot 10^6$ g/mol. El experto 25 conoce métodos adecuados de cómo pueden determinarse M_w o

M_η . Preferiblemente, la determinación de M_η tiene lugar mediante mediciones reológicas y la determinación de M_w mediante cromatografía de permeación en gel (CPG) en fases adecuadas.

5 Los polímeros (C) presentan a 25 °C preferiblemente una viscosidad de desde 4.500 hasta 17.600 cP, medida en una disolución acuosa al 5% en peso con ayuda de un viscosímetro Brookfield, modelo RVF (husillo nº 2 / velocidad de rotación 2 rpm), de desde 400 hasta 4.000 cP, 10 medida en una disolución acuosa al 2% en peso con ayuda del viscosímetro mencionado (husillo nº 1 ó 3 / velocidad de rotación 10 rpm) o de desde 1.650 hasta 10.000 cP, medida en una disolución acuosa al 1% en peso con ayuda del viscosímetro mencionado (husillo nº 2 / velocidad de 15 rotación 2 rpm).

El polímero (C) se utiliza preferiblemente como polvo. Puede ser soluble en agua.

Preferiblemente, el polímero (C) se utiliza en una cantidad de al menos el 20% en peso, más 20 preferiblemente de al menos el 30% en peso, todavía más preferiblemente de al menos el 40% en peso, lo más preferiblemente al menos 50% en peso y especialmente de al menos el 60% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica. En una modalidad preferida, la cantidad 25 se ubica en el área de 20 a 49 % por peso, referido al peso

total de la forma farmacéutica.

La forma farmacéutica según la invención es adecuada para la administración de varias sustancias fisiológicamente eficaces (A) en una forma farmacéutica. 5 Preferiblemente, la forma farmacéutica sólo contiene una determinada sustancia fisiológicamente eficaz (A), preferiblemente un complemento alimentario o un fármaco (= principio activo farmacéutico).

La proporción en peso de la sustancia (A) 10 fisiológicamente activa, referida al peso total de la forma farmacéutica, se ubica, preferentemente, en el área de 0.01 a 95% por peso, con mayor preferencia de 0.5 a 80 % por peso, con aún mayor preferencia de 1.0 a 70 % por peso, con la mayor preferencia de 5.0 a 60 % por peso, y en 15 particular de 10 a 50 % por peso. En una modalidad preferida, la proporción en peso es superior a 20 % por peso.

En una forma de realización preferida de la forma farmacéutica según la invención, no contiene ninguna 20 sustancia psicotrópicamente eficaz. El experto conoce qué sustancias tienen un efecto psicotrópico. Comúnmente, las sustancias que influyen en procesos psíquicos tienen un efecto psicotrópico, es decir, un efecto específico en funciones psíquicas. Por tanto, las sustancias con efecto 25 psicotrópico pueden influir en el ánimo, bien avivar o

calmar. Para los fines de la memoria descriptiva, entre las sustancias con efecto psicotrópico figuran especialmente opioides, estimulantes, tranquilizantes (barbitúricos y benzodiazepinas) y otros anestésicos. Preferiblemente, en 5 el caso de sustancias con efecto psicotrópico se trata de sustancias que, especialmente en el caso de un tipo no convencional de administración (especialmente con el propósito de un uso fraudulento), en comparación con la aplicación oral convencional, provocan una distribución 10 acelerada del principio activo con el resultado deseado por el farmacodependiente, concretamente el "subidón". Este "subidón" puede conseguirse, por ejemplo, cuando la forma farmacéutica en polvo se aplica por vía nasal, es decir, se esnifa. Se prefieren las sustancias con efecto 15 psicotrópico, sustancias tales que (en el caso de dosificación correspondiente, forma farmacéutica y tipo de administración) influyan en la capacidad de entendimiento humana y/o percepción sensorial de tal manera que sean básicamente adecuadas para un abuso.

20 Los siguientes opiaceos, opioides, tranquilizantes u otros analgésicos son sustancias con efecto psicotrópico y por tanto preferiblemente según la invención no están contenidas en la forma farmacéutica: alfentanilo, alobarbital, alilprodina, alfaprodina, 25 alprazolam, anfepramona, anfetamina, amobarbital,

anileridina, apocodeína, barbital, bemidona, bencilmorfina,
bezitramida, bromazepam, brotizolam, buprenorfina,
butobarbital, butorfanol, camazepam, carfentanilo, catina /
D-norpseudoefedrina, clordiazepóxido, clobazam, clofedanol,
5 clonazepam, clonitazen, clorazepato, clotiazepam,
cloxazolam, cocaina, codeína, ciclobarbital, ciclorfano,
ciprenorfina, delorazepam, desomorfina, dextromoramida,
dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona,
diazepam, dihidrocodeína, dihidromorfina, dihidromorfona,
10 dimenoxadol, dimefetamol, dimetiltiambuteno,
dioxafenilbutirato, dipipanona, dronabinol, eptazocina,
estazolam, etoheptazina, etilmetylambuteno, loflazepato
de etilo, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, fencanfamina,
fenetilina, fenpipramida, fenproporex, fentanilo,
15 fludiazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam,
haloxazolam, heroína, hidrocodona, hidromorfona,
hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinano,
ketazolam, cetobemidona, levacetilmeladol (LAAM),
levometadona, levorfanol, levofenacilmorfano, levoxemacina,
20 lofentanilo, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, mazindol,
medazepam, mefenorex, meperidina, meprobamato, metopón,
meptazinol, metazocina, metilmorfina, metanfetamina,
metadona, metacualona, 3-metilfentanilo, 4-metilfentanilo,
metilfenidato, metilfenobarbital, metiprilon, metopón,
25 midazolam, modafinilo, morfina, mirofina, nabilona,

nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, nimetazepam,
nitrazepam, nordazepam, norlevofanol, normetadona,
normorfina, norpipanona, opio, oxazepam, oxazolam,
oxicodona, oximorfona, *Papaver somniferum*, papavereto,
5 pernolina, pentazocina, pentobarbital, petidina,
fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina,
piminodina, folcodeína, fenmetrazina, fenobarbital,
fentermina, pinazepam, pipradol, piritramida, prazepam,
profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno,
10 remifentanilo, secbutabarbital, secobarbital, sufentanilo,
temazepam, tetrazepam, tilidina (cis y trans), tramadol,
triazolam, vinilbital, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-
piridil)propionamida, (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-
metil-propil)-fenol, (1R,2R,4S)-2-[dimetilamino]metil-4-(p-
15 fluorbenciloxi)-1-(m-metoxifenil)ciclohexanol, (1R,2R)-3-
(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, (1S,2S)-3(3-
dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (2R,3R)-1-
dimetilamino-3(3-metoxi-fenil)-2-metil-pantan-3-ol,
(1RS,3RS.6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-
20 ciclohexano-1,3-diol, preferiblemente como racemato, 2-(4-
isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-
hidroxi-ciclohexil)-fenilo, 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-
propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-
ciclohexil)fenilo, 2-(4-isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-
25 dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo, 2-(6-metoxi-

naftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)-fenilo, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluorometil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxi-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexyl)-fenílico del ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitro-benzoico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)-fenílico del ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico, así como compuestos estereoísmicos correspondientes, en cada caso sus derivados correspondientes, enantiómeros, estereoísmicos, diastereómeros y racematos fisiológicamente compatibles, y sus derivados fisiológicamente compatibles, preferiblemente ésteres, éteres o amidas, y en cada caso sus compuestos fisiológicamente compatibles, especialmente sus sales y solvatos, de manera especialmente preferida clorhidrato.

Especialmente, la forma farmacéutica según la invención no contiene preferiblemente ninguna sustancia

seleccionada del grupo que consta de opioides [A07DA, N01AH, N02A, R05DA, R05FA,], barbitúricos [N01AF, N01AG, N03AA], derivados de benzodiazepina [N03AE], agentes para el tratamiento de la dependencia de opiáceos [N07BC], 5 ansiolíticos [N05B], hipnóticos y sedantes [N05C], psicoestimulantes, agentes para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y nootrópicos [N06B], antieméticos [A04A], agentes de emaciación excluidos dietéticos [A08A], relajantes 10 musculares centralmente eficaces [M03B] y antídotos [V03AB]. En este sentido, las denominaciones indicadas entre corchetes se corresponden al índice ATC, como lo utiliza la OMS para la clasificación de fármacos (estado preferido: enero de 2005 o 2006). Con respecto a otros 15 detalles del índice ATC se remite, por ejemplo, a U. Fricke, J. Günther, Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben, Instituto científico 20 de AOK; y Sociedad farmacéutica suiza, Index Nominum: International Drug Directory, CRC Press; 18^a edición (31 de enero de 2004).

En una modalidad preferida, la forma farmacéutica inventiva no contiene compuesto alguno, seleccionado del 25 grupo consistiendo de

(1) analgésicos como, por ejemplo, Aspirina, Acetaminofreno, deflunisal, etc.;

(2) anestésicos como, por ejemplo, lidocaina, procaina, benzocaina, xilocaina, etc.,

5 (3) antiartríticos y agentes antiinflamatorios como, por ejemplo, fenilbutazona, indometacina, sulindac, dexametasona, ibuprofeno, alopurinol, oxifenbutazona, probenecida, cortisona, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, fluocortolona, prednisolona, triamcinolon,

10 indometacina, sulindac así como las sales y sulfuros correspondientes, etc.;

(4) antiasmáticos como, por ejemplo, teofilina, efedrina, dipropionato de beclometasona, epinefrina, etc.,

(5) agentes desinfectantes del tracto urinario como, por ejemplo, sulfarmetoxazol, trimetoprim, nitrofurantoina, norfloxicina, etc.;

15 (6) anticoagulantes como, por ejemplo, heparina, cishidroxicouumaria, warfarina, etc.,

(7) anticonvulsivos como, por ejemplo, difenilhidantoina, diazepam, etc.;

20 (8) antidepresivos como, por ejemplo, amitriptilina, clordiazepoxida, perfenacina, protriptilina, imipramina, doxepina, etc.;

(9) sustancias que son apropiadas para el

25 tratamiento de diabetes y para regular el azúcar sanguíneo,

como, por ejemplo, insulina, tolbutamida, tolazamida, somatotropina, acetohexamida, clorpropamida, etc.;

(10) antineoplásicos como, por ejemplo, adiramicina, fluouracil, metotrexato, asparaginasa, etc.;

5 (11) antipsicóticos como, por ejemplo, proclorperacina, carbonato de litio, citrato de litio, dioridacina, molindona, flufenacina, trifluoperacina, perfenacina, amitriptilina, triflupromacina, etc.;

10 (12) antihipertensivos como, por ejemplo, spironolactona, metildopa, hidralacina, clonidina, clortiacida, deserpidina, timolol, propanolol, metaprotil, clorhidrato de prazosina, reserpina, etc.;

15 (13) relajantes musculares como, por ejemplo, mefalano, danbrolenes, ciclobencaprines, metocarbarnol, diazepam, cloruro de succinoilo, etc.;

(14) antiprotozóicos como, por ejemplo, cloramfenicol, clorocina, trimetoprim y sulfametoxazol;

(15) spermicidas como, por ejemplo, nonoxynol;

20 (16) sustancias antibacterianas como, por ejemplo, antibióticos beta-lactam, tetraciclinos, cloramfenicol, neomicina, cefoxolina, tienamicina, gramicidina, bacitracina, sulfonamidas, antibióticos de aminoglicosidano, tobramicina, nitrofurazona, ácido nalidixínico y análgos y la combinación antimicrobiana de 25 fludalanina/penticidona;

(17) antihistamínicos y descongestionantes como, por ejemplo, perilamina, clorfeniramina (por ejemplo, maleato de clorfeniramina), tetrahidrozolina y antazolina;

(18) sustancias antiparasíticas como, por 5 ejemplo, ivermectina;

(19) sustancias antivirales como, por ejemplo, aciclovir e interferon;

(20) Agentes antifunga, amibicidas, tricomonacidas o antiprotozóicos como, por ejemplo, 10 nonilfenol de polióxido de etileno, sulfonato de alquilarilo, sulfato de óxido de quinolina, nitrato de miconaceno, sulfanilamida, candicidina, sulfisoxazol, nisatidina, clotrimazol, metronidazol, etc., y

(21) losoxantrona, teofilina o β -hidroxietil-teofilina (etofilina), difenhidramina, respectivamente su clorhidrato, diltiacema respectivamente su clorhidrato y (adenosina de) difeniletilo.

En una forma de realización preferida, la forma farmacéutica según la invención no contiene ninguna 20 sustancia que irrite la cavidad nasal y/o faríngea, es decir sustancias que en el caso de la aplicación a través de la cavidad nasal y/o faríngea producen una reacción del organismo que o bien es tan desagradable para el paciente que no quiere o puede continuar la aplicación, por ejemplo, 25 un escozor, o bien contrarresta la absorción del principio

activo correspondiente de modo fisiológico, por ejemplo, mediante aumento de la secreción nasal o estornudos. Otros ejemplos de sustancias que irritan la cavidad nasal y/o faríngea son aquellas sustancias que producen un escozor, 5 un picor, un estornudo, un aumento de la secreción o una combinación de al menos dos de estas irritaciones. El experto conoce las sustancias correspondientes y sus cantidades que deben utilizarse normalmente. Así, algunas de las sustancias que irritan la cavidad nasal y/o faríngea 10 se basan en una o varias sustancias contenidas o una o varias partes vegetales de un fármaco de sustancia picante. Los fármacos de sustancias picantes correspondientes son en sí conocidas para el experto y se describen, por ejemplo, en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre 15 Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2^a edición revisada, editorial Gustav Fischer, Stuttgart-Nueva York, 1982, páginas 82 y siguientes. La descripción correspondiente se incorpora en el presente documento como referencia y sirve como parte de la revelación.

20 Además, la forma farmacéutica según la invención no contiene preferiblemente ningún antagonista para la sustancia (A) fisiológicamente eficaz, preferiblemente ningún antagonista frente a sustancias psicotrópicas, especialmente ningún antagonista frente a opioides. El 25 experto conoce antagonistas adecuados para una sustancia

(A) fisiológicamente eficaz dada y éstos pueden presentarse como tales o en forma de derivados correspondientes, especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, 5 especialmente en forma de sus sales o solvatos. Preferiblemente, la forma farmacéutica según la invención no contiene ningún antagonista seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexoma, nalorfina o nalufina, en cada caso dado el caso 10 en forma de un compuesto fisiológicamente compatible correspondiente, especialmente en forma de una base, una sal o solvato; y ningún neuroléptico, por ejemplo, un compuesto seleccionado del grupo que comprende haloperidol, prometacina, *fluofenozina* [flufenazina], perfenazina, 15 levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, cloroproteaxina [clorprotixina], zuclopantexol [zuclopentixol], flupentexol [flupentixol], pritipendilo [protipendilo], zotepina, *penperidol* [benperidol], piparmeron [pipamperona], melperol [melperon] y 20 bromperidol.

Además, la forma farmacéutica según la invención no contiene preferiblemente ningún emético. El experto conoce los eméticos y éstos pueden presentarse como tales o en forma de derivados correspondientes, especialmente 25 ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos

fisiológicamente compatibles correspondientes, especialmente en forma de sus sales o solvatos. Preferiblemente, la forma farmacéutica según la invención no contiene ningún emético basado en una o varias 5 sustancias contenidas de *Ipecacuanhae radix* (raíz de ipecacuana), por ejemplo, basado en la sustancia contenida emetina, tal como se describe en "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" del Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2^a edición revisada, editorial Gustav Fischer, 10 Stuttgart, Nueva York 1982. La descripción bibliográfica correspondiente se incorpora en el presente documento como referencia y sirve como parte de la publicación. Preferiblemente, la forma farmacéutica según la invención tampoco contiene ninguna apomorfina como emético.

15 Finalmente, la forma farmacéutica según la invención tampoco contiene preferiblemente ninguna sustancia amarga. Sustancias amargas, así como las cantidades eficaces para el uso deben tomarse del documento US-2003/0064099 A1, cuya publicación correspondiente debe 20 servir como publicación de la presente solicitud y se incorpora en el presente documento como referencia. Ejemplos de sustancias amargas son aceites aromáticos, como esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendra amarga, mentol, aromas frutales, sustancias aromáticas de 25 limones, naranjas, limas, pomelo o mezclas de los mismos,

y/o benzoato de denatonio.

Por tanto, la forma farmacéutica según la invención no contiene preferiblemente ni sustancias con efecto psicotrópico, ni las sustancias que irritan la 5 cavidad nasal y/o faringea, ni antagonistas para la sustancia fisiológicamente eficaz (A), ni eméticos ni sustancias amargas.

En una forma de realización preferida, la forma farmacéutica según la invención contiene como sustancia 10 fisiológicamente eficaz (A) un complemento alimentario. Los complementos alimentarios contienen preferiblemente una o varias sustancias nutritivas en forma no típica para alimentos, concentrada, dosificada. Deben completar la alimentación diaria en los casos en los que sea 15 insuficiente un abastecimiento por la alimentación o se desee un complemento. Preferiblemente, el complemento alimentario se selecciona del grupo que consta de vitaminas, minerales, oligoelementos, enzimas, ácidos grasos, aminoácidos y antioxidantes. Los complementos 20 alimentarios especialmente preferidos son vitaminas, provitaminas y sus derivados, especialmente retinol, calcitriol, tocoferol, filoquinona, tiamina, riboflavina, ácido fólico, niacina (especialmente nicotinamida), ácido pantoténico, piridoxal, cobalamina, ácido L-ascórbico, 25 biocitina, biotina y carotinoides.

En una forma de realización preferida, la forma farmacéutica según la invención contiene como sustancia fisiológicamente eficaz (A) un fármaco (= principio activo farmacéutico) que justifica el uso de la forma farmacéutica 5 como fármaco y es la causa de su eficacia. Como fármacos se consideran en la forma farmacéutica según la invención básicamente todos los fármacos conocidos, pudiendo presentarse los fármacos en la forma farmacéutica según la invención como tales, en forma de sus derivados, 10 especialmente ésteres o éteres, o en cada caso en forma de compuestos fisiológicamente compatibles correspondientes, especialmente en forma de sus sales o solvatos, como racematos o en forma concentrada de uno o varios estereoisómeros (enantiómeros o diastereómeros).

15 De manera especialmente preferida, la forma farmacéutica según la invención contiene una sustancia (A) o varias sustancias (A) seleccionadas del grupo que consta de

20 - Agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema digestivo y del metabolismo [A]; especialmente productos estomatológicos [A01], agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades relacionadas con la acidez [A02], agentes para el tratamiento y la prevención de trastornos gastrointestinales funcionales 25 [A03], antagonistas de serotonina 5HT3 [A04AA],

antihistamínicos [A04AB], agentes para el tratamiento de la vesícula biliar y el hígado [A05], laxantes [A06], antiinfecciosos intestinales [A07A], adsorbentes intestinales [A07B], electrolitos con hidratos de carbono 5 [A07C], antiflogísticos intestinales [A07E], antidiarreicos de origen microbiano [A07F], agentes digestivos incluyendo enzimas [A09], agentes antidiabéticos [A10], vitaminas [A11], minerales [A12], anabolizantes para uso sistémico [A14] y agentes para estimular el apetito [A15];

10 - agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades de la sangre y de órganos hematopoyéticos [B]; especialmente agentes antitrombóticos [B01], antihemorrágicos [B02], antianémicos [B03] y otros agentes hematológicos [B06];

15 - agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema cardiovascular [C]; especialmente agentes para la terapia cardiaca [C01], antihipertensivos [C02], diuréticos [C03], vasodilatadores periféricos [C04], vasoprotectores [C05], antihipotensivos [C06A], 20 antagonistas de los β -adrenoceptores [C07], agentes que bloquean los canales de calcio [C08], agentes con efecto sobre el sistema renina-angiotensina [C09] y agentes hipolipemiantes [C10];

25 - agentes dermatológicos [D]; especialmente antimicóticos para uso sistémico [D01B], antipsoriásicos

para uso sistémico [D05B], antiacneicos para uso sistémico [D10B];

5 - agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del aparato genitourinario y hormonas sexuales [E]; especialmente antiinfecciosos y antisépticos ginecológicos [G01], oxitócicos [G02A], simpatomiméticos que inhiben las contracciones uterinas [G02CA], inhibidores de la prolactina [G02CB], anticonceptivos hormonales para uso sistémico [G03] y agentes urológicos [G04];

10 - preparados hormonales sistémicos, excluidas hormonas sexuales e insulinas [H]; especialmente hormonas hipofisarias y del hipotálamo y análogos [H01], corticosteroides para uso sistémico [H02], preparados tiroideos [H03], hormonas pancreáticas [H04] y agentes para 15 la regulación de la homeostasis del calcio [H05];

20 - antiinfecciosos para uso sistémico [J]; especialmente antibióticos para uso sistémico [J01], antimicóticos para uso sistémico [J02], agentes contra microbacterias [J04], agentes antivíricos para uso sistémico [J05], inmunosueros e inmunoglobulinas [J06] y vacunas [J07]);

25 - agentes antineoplásicos e inmunomoduladores [L] (especialmente agentes antineoplásicos [L01], agentes para el tratamiento endocrino [L02], inmunoestimulantes [L03] e inmunsupresores [L04];

- agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades musculares y del sistema óseo [M]; especialmente antiflogísticos y antirreumáticos [M01], relajantes musculares que actúan periféricamente [M03A],
5 relajantes musculares que actúan directamente [M03C], agentes contra la gota [M04] y agentes para el tratamiento de enfermedades óseas [M05];
 - agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema nervioso [N]; especialmente ácido salicílico y sus derivados [N02BA], pirazolonas [N02BB], anilidas [N02BE], alcaloides del cornezuelo de centeno [N02CA], derivados de corticosteroides [N02CB], agonistas selectivos de la serotonina 5HT1, [N02CC], derivados de hidantoína [N03AB], derivados de oxazolidina [N03AC],
15 derivados de succinimida [N03AD], derivados de carboxamida [N03AF], derivados de ácido graso [N03AG], agentes antiparkinsonianos [N04]), antipsicóticos [N05A], antidepresores [N06A], antidemenciales [N06D], parasímpatomiméticos [N07A] y antivertiginosos [N07C];
20 - agentes antiparasitarios, insecticidas y repelentes [P]; especialmente agentes contra enfermedades producidas por protozoarios [P01], antihelmínticos [P02] y agentes contra ectoparásitos, incluidos antiescabiósicos, insecticidas y repelentes [P03];
25 - agentes para el tratamiento y la prevención de

enfermedades del tracto respiratorio [R]; especialmente rinológicos [R01], agentes terapéuticos para la garganta y la faringe [R02], agentes para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias [R03], expectorantes, excluidas 5 combinaciones con antitusivos [R05C] y antihistamínicos para uso sistémico [R06];

- agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades de los órganos sensoriales [S]; especialmente otológicos [S02];

10 - productos dietéticos en general [V06] y agentes radioterapéuticos [V10],

correspondiendo también en el presente documento las denominaciones indicadas entre corchetes al índice ATC, como se utiliza por la OMS para la clasificación de 15 fármacos (estado preferido: enero de 2005 o 2006).

Preferiblemente, la forma farmacéutica según la invención contiene una sustancia (A) o varias sustancias (A) seleccionadas del grupo que consta de ácido 4-aminometilbenzoico, abacavir, abamectina, abciximab, 20 abibendán, abrina, acamprosato, acarbosa, acebutolol, aceclidina, aceclofenaco, acediasulfona, acemetacina, acenocumarol, acetazolamida, ácido acetoacético, acetildigoxina, acetilandromedol, acetilcisteina, β -acetildigoxina, acetilhistamina, ácido acetilsalicílico, 25 acetiltiocolina, aciclovir, acipimox, acitretina,

aclarubicina, aconitina, cloruro de acriflavina,
acrivastina, actinoquinol, acilaminopenicilina, adalimumab,
adapaleno, adefovir, dipivoxilo de adefovir, adenosina,
adenosinfosfato, adenosintrifosfato, adipiodona,
5 adrenalina, aescina, agalsidasa alfa, agalsidasa beta,
ácido agárico, ajmalina, alanina, albendazol, alcuronio,
aldesleucina, aldosterona, alemtuzumab, ácido alendrónico,
alfacalcidol, alfuzosina, algeldrato F, alitretinoína,
alizaprida, alantoína F, alopurinol, isorodanato de alilo,
10 almasilato F, almotriptán, α -acetildigoxina, alprenolol,
alprostadil, alteplasa, glicinato de aluminio F, hidróxido
de aluminio F, fosfato de aluminio F, triformiato de
aluminio, amantadina, ambazona, ambroxol, bromuro de
ambutonio, ácido fórmico, amicacina, amidefrina, ácido
15 amidotrizoico, amifostina, amikacina, amilorida, ácido
aminoacético, aminoglutetimida, aminofilina,
aminoquinurida, amiadarona, amisulprida, amitriptilina,
amitriptilina, amlodipino, amorolfina, amoxicilina,
amfotericina B, ampicilina amprenavir, amilmetacresol,
20 nitrito de amilo, anagrelida, anakinra, anastrozol, ancrod,
anistreplasa, antazolina, antitrombina III, apomorfina,
apraclonidina, aprepitant, aprindina, aprotinina,
arcitumomab, arginina, aripiprazol, trióxido de arsénico,
artemeter, articaína, ácido ascórbico, asparagina, L-
25 asparaginasa, ácido aspártico, atazanavir, atenolol,

atorvastatina, atosibán, atovaquona, atracurio, besilato de atracurio, atropina, auranofina, azapropazona, azatioprina, ácido azelaico, azelastina, azidotimidina, azitromicina, azlocilina, aztreonam, N2-alanil-levoglutamid, ácido p-5 aminosalicílico,

bacampicilina, bacitracina, baclofeno,
balsalazida, bambuterol, bametan, bamipina, barbexaclona,
sulfato de bario F, barnidipino, basiliximab, batroxobina,
becaplermina, beclometasona, bedamustina [bendamustina],
10 befunolol, bemiparina, benactizina, benazepril, benciclano,
bendazaco, bendroflumetiazida, benproperina, benserazida,
benzaserida, benzatina, benzatropina, benzboronarona,
benzocaína, peróxido de benzoilo, benciclano, bencidamina,
bencilpenicilina glicolato de bencilfenilo, betacaroteno,
15 betahistidina, betahistina, betametasona, betanecol,
betaxolol, cloruro de betanecol, betiatida, bexaroteno,
bezafibrato, bromuro de bibenzonio, bicalutamida, bicisato,
bifonazol, bimatoprost, biperideno, bisoprolol,
bivalirudina, bleomicina, factores de coagulación VII,
20 VIII, IX, X, XIII, bornapina, bornaprina, bortezomib,
bosentano, toxina botulínica tipo B, brimonidina,
brinzolamida, brivudina, bromhexina, bromocriptina,
bromperidol, bromfeniramina, brotizolam, budesonida,
budipino, bufexamaco, buflomedil, bumetanida, bunazosina,
25 bufenina, bupivacaina, bupranolol, bupropión, buserelina,

buspirona, busulfano, butalamina, butanilicaina,
butenafina, butetamato, butinolina, butizida,
butilscopolamina,
5-clorocarvacrol, inhibidor de la esterasa C1,
5 cabergolina, cadexomero-yodo, cafedrina, calcipotriol,
calcitonina, calcitriol, camilofina, candesartán
cilexetilo, ácido canrenoico, capecitabina, capreomicina,
capsaicina, captopril, carazolol, carbaldrato F,
carbamazepina, carbasalato de calcio, carbenoxolona,
10 carbidopa, carbimazol, carbinoxamina, carboplatino, ácido
carglúmico, ácido carglúmico, carmustina, caroverina,
carteolol, carvedilol, caspofungina, cefaclor, cefadroxilo,
cefalexina, cefaloridina, cefamandol, cefazolina, cefdinir,
cefepima, cefetametpivotilo, cefixima, cefodizima,
15 cefoperazona, cefotaxima, cefotiam, cefoxitina, cefpiroma,
cefpodoxima, cefpodoxima proxetilo, cefprozilo,
ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona,
cefuroxima, celecoxib, celiprolol, certoparina, cetirizina,
cetrimida, bromuro de cetrimonio, cetrorelix, cetuximab,
20 cetilpiridinio, ácido quenodesoxicólico, quinidina,
quinina, citrato de quinina-hierro F, tanato de quinina F,
clorambucilo, cloranfenicol, clorbutinol, clorhexidina,
clormidazol, clorobutanol, cloroquina, cloroxilenol,
clorfenamina, clorfenesina, clorfenoxamina, clorpromazina,
25 clorproteaxina, cloroprotixeno, clortalidona,

clortetraciclina, clorzoxazona, colina, condroitinsulfato,
gonadotropina coriónica Alfa, gonadotropina coriónica,
crisarobina, quimotripsina, cicletanina, ciclopirox,
ciclosporina, cidofovir, cilastatina, cilazapril,
5 cimetidina, cinacalcet, cincocaina, cinnarizina,
cinolazepam, ciprofloxacino, cisaprida, besilato de
cisatracurio, cisplatino, citalopram, citicolina,
cladribina, claritromicina, ácido clavulánico, clemastina,
clenbuterol, clindamicina, clioquinol, clobetasol,
10 clobetasona, clobutinol, clocortolona, ácido clodrónico,
clofibrato, clomifeno, clomipramina, clonazepam, clonidina,
clopamida, clopidogrel, acetato de clostebol, Clostridium
botulinum, clotrimazol, cloxiquina, clozapina,
cocarboxilasa, colchicina, colecalciferol, colesevelam,
15 colestipol, colestiramina, palmitato de colfoscerilo,
colistina, colirio de zinc F, corticorelina,
corticotropina, cortisona, cresol, croconazol, ácido
cromoglicínico, crotamitón, criofluorano, cumarina,
cianamida, cianocobalamina, ciclizina, ciclobutirolo,
20 ciclopentolato, ciclofosfamida, cicloserina,
ciproheptadina, ciproterona, cisteína, citarabina,
citarabina,

Alcohol 2,4-diclorbencílico, 2-dietilaminoetanol,
dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dalfopristina,
25 dalteparina, danaparoid, danazol, dantroleno, dapiprazol,

dapsona, darbepoetín alfa, darifenacina, daunorubicina,
deanol, deanolace [deanol], decarbazina, dectaflúor F,
deferiprona, deferoxamina, delapril, demeclociclina,
denaverina, depreotida, dequalinio, desflurano,
5 desipramina, desirudina, deslanósido, desloratadina,
desmeninol, desmopresina, desogestrel, desoximetasona,
desoxirribonucleasa, detajmio, dexametasona,
dexclorfeniramina, dexibuprofeno, dexcetoprofeno,
dexrazoxano, dextrano, dextrometorfano, diacereína,
10 diacetilmorfina, dibenzepina, dibotermín alfa, diclofenaco,
diclofenamida, didanosina, dienestrol, dienogest,
dietilestilbestrol, difloxacino, diflucortolona,
diflunisal, digitoxina, digoxina, dihidralazina,
dihidroergocornina, dihidroergocristina,
15 dihidroergocriptina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina,
dihidrotaquisterol, diisopropilamina, clorazepato
dipotásico, diltiazem, dimenhidrinato dimepranol,
dimercaprol, dimetilsulfóxido, dimetindeno, selenito
disódico, dinoprost, dinoprostona, diosmina,
20 difenhidramina, difenoxilato, difenilpiralina, dipivefrina,
diprofilina, dipiridamol, diisopiramida, monóxido de
nitrógeno, distigmina, disulfiram, ditranol, dixirazina, D-
norpseudoefedrina, dobesilato de calcio, dobutamina,
docetaxel, dofetilida, dolasetrón, domperidona, donepezilo,
25 dopamina, dopexamina, dornasa alfa, dorzolamida,

dosulepina, doxapram, doxazosina, doxepina, doxorrubicina,
doxiciclina, doxilamina, drofenina, droperidol,
drospirenona, drotrecogina alfa, duloxetina, dutasterida,
didrogesterona, N,N'-dihidroximetilurea,
5 ebastina, econazol, yoduro de ecotiopato,
efalizumab, efavirenz, eflornitina, citrato de hierro III-
ammonio F, óxido de hierro superparamagnético, elcatonina,
eletriptá, emedastina, emepronio carragenato de emepronio,
emetina, emtricitabina, enalapril, enalaprilato, enflurano,
10 enfuvirtida, enoxacino, enoxaparina, entacapona, efedrina,
efedrina racefedrina, epinastina, epinefrina, epirubicina,
epoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta, epoprostenol,
eprazinona, eprosartán, eptacog alfa, eptifibatida,
eptotermina alfa, erdosteína, ergocalciferol, ergometrina,
15 ergotamina, ertapenem, eritromicina, escitalopram, esmolol,
esomeprazol, estradiol, estramustina, estriol, estrona,
ácido etacrinico, etamiván, etanercept, etacridina,
etambutol, etaverina, etinilestradiol, etisterona,
etosuximida, ácido etidrónico, etilefrina, etodolaco
20 etofenamato etofibrato etofilina, etomidato etonogestrel,
etopósido, etoricoxib, exametazima, exemestano, ezetimiba,
3-fluorotirosina, famciclovir, famotidina,
felbamato, felbinaco, felodipino, fenbufén, fendilina,
fenofibrato, fenoterol, fenticonazol, fexofenadina,
25 fibrinógeno, fibrinolisina, filgrastim, finasterida,

flavoxato, flecainida, flucloxacilina fluconazol,
fludarabina, fludesoxiglucosa [¹⁸F], fludrocortisona, ácido
flufenamínico, flumazenilo, flumetasona, flunarizina,
flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida,
5 fluocortolona, fluofenozina [flufenazina], dilaurato de
fluoresceína, fluoresceína-sodio, fluorometolona,
fluorouracilo, ácido fluorosfórico, fluorsilano,
fluoxetilo, fluoxetina, flupentixol, flufenazina,
flupirtina, fluprednideno, flurbiprofeno, flutamido,
10 fluticasono, flutrimazol, fluvastatina, fluvoxamina, ácido
folínico, folitropina alfa, folitropin beta, ácido fólico,
fomepizol, fomivirseno, fondaparinux, formestano,
formoterol, fosamprenavir, foscarnet, fosfestrol,
fosfomicina, fosinopril, fosfenitoína, fotemustina,
15 framacetina, framacetina, frovatriptán, fulvestrant,
furosemida, fusafungina, ácido fusídico, ácido fítico,
gabapentina, ácido gadobénico, gadobutrol,
gadodiamida, ácido gadopentético, gadoteridol, ácido
gadotérico, galantamina, galopamilo, ganciclovir,
20 ganirelix, gatifloxacino, gemcitabina, gemfibrozilo,
gentamicina, gepefrina, gestodeno, glatiramero,
glibenclamida, glibornurida, gliclazida, glimepirida,
glipizida, gliquidona, glisoxepida, glucagón, glutamina,
ácido glutámico, glicopirronio, bromuro de glicopirronio,
25 ácido glicirretínico, gonadorelina, goserelina,

gramicidina, granisetrón, grepafloxacino, griseofulvina, G-estrofantina, guayacol, guanetidina, guanfacina,
13C-urea, ácido 4-hidroxibutírico, halcinonida, halofantrina, halometasona, haloperidol, halotano, hemo,
5 hematoporfirina, heparina, vacuna contra la hepatitis B, heptaminol, hexobarbital, hexobendina, hexoprenalina, histamina, histidina, homatropina, homofenazina, albúmina humana, hialuronidasa, hidralazina, hidrastinina, hidroquinona, hidroclorotiazida, hidrocortisona,
10 hidrotalcita F, hidroxocobalamina, hidroxicarbamida, hidroxicloroquina, hidroxicina, hidroxilamina, hidroxiprogesterona, hidroxizina, himecromona,
ácido ibandrónico, ibopamina, ibritumomab tiuxetano, ibuprofeno, ibutilida, idarubicina, ifosfamida,
15 iloprost, imatinib, mesilato de imatinib, imidapril, imiglucerasa, imipenem, imipramina, imiquimod, inmunocianina, indanazolina, indapamida, indinavir, cloruro de indio [¹¹¹In], indobufeno, indometacina, indoramina, infliximab, inosina, insulina, insulina Aspart, insulina
20 Detemir, insulina Glargina, insulina Glulisina, insulina Lispro, interferón alfa, interferón alfa-2b, interferón Alfacon-1, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-b, interferón gamma, iobitridol, iodo, iodamida, iodixanol, ioflupano [¹²³I], iohexol, iomeprol, iopamidol,
25 iopentol, iopromida, iosarcol, iotrolán, ácido iotróxido,

ioversol, ácido ioxáglico, ácido ioxitalámico, ipatropio,
irbesartán, irinotecán, irinotecán, isepamicina,
isoaminilo, isoconazol, isoflurano, isoleucina, isoniazida,
ácido isonicotínico, isoprenalina, isosorbida, ácido
5 isospaglúmico, isotretinoína, isoxtsuprina, isradipino,
itraconazol,
josamicina,
permanganato de potasio, kalidinogenasa
kanamicina, kawaina, kebuzona, ketamina, ketoconazol,
10 ketoprofeno, ketorolaco, ketotifeno, colagenasa, creosota,
labetalol, lacidipino, lactitol, lamivudina,
lamotrigina, lanreotida, lansoprazol, laronidasa,
latanoprost, leflunomida, lenograstim, lepirudina,
lercanidipino, letrozol, leucina, leuprorelina, levalorfán,
15 levamisol, levetiracetam, levobunolol, levobupivacaína,
levocabastina, levocetirizina, levodopa, levofloxacino,
levofolinato de calcio, levomepromazina, levometadilo,
levonorgestrel, levopropilhexedrina, levosimendan,
levotiroxina, lidocaina, lincomicina, lindano, linezolid,
20 liotironina, lisinopril, lisurida, lobelina, lodoxamida,
lofepramina, lomefloxacino, lomustina, lonazolaco,
loperamida, lopinavir, loratadina, óxido de lorazepam,
lornoxicam, losartán, lovastatina, lumefantrina, lutropina
alfa, limeciclina, linestrenol, lipresina, lisina,
25 magaldrato F, pidolato de magnesio, L-aspartato

de magnesio, mangafodipir, manidipino, maprotolina,
mebendazol, mebeverina, meclofenoxato, mecloxamina,
meclozina, medrogestona, medroxiprogesterona, ácido
mefenámico, mefloquina, megestrol, melitraceno, melperol,
5 melperona, melfalán, memantina, menadiona, mepacrina,
mepartricina, mefenitoína, mepindolol, mepivacaína,
mepiramina, mequinol, mercaptamina, mercaptoperúnica,
meropenem, mesalazina, mesna, mesterolona, mesuximida,
metaclazepam, metamizol, metanfetamina, metenolona, acetato
10 de metenolona, metformina, metantelinio, metazolamida,
metenamina, metionina, metohexital, metotrexato, 5-
metoxipsoraleno, 8-metoxipsoraleno, 5-aminolevulínato de
metilo, bromuro de metilbenactizino, metildopa,
metilergometrina, metilprednisolona, metilrosanilino,
15 metiltestosterona, cloruro de metiltioninio, metisergida,
metildigoxina, metipranolol, metoclopramida, metoprolol,
metrixeno [metixeno], metronidazol, mexiletina, mezlocilina
mianserina, miconazol, midodrina, mifepristona, miglitol,
miglustato, milnaciprán, milrinona, miltefosina,
20 minociclina, minoxidil, mirtazapina, misoprostol,
mitobronitol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, cloruro
de mivacurio, mivacuronio, mizolastina, moclobemida,
moexipril, molgramostim, molsidomina, mometasona, ácido
monocloroacético, montelukast, moroctocog alfa, moxaverina,
25 moxifloxacino, moxonidina, mupirocina, micofenolato

mofetilo,
nadifloxacino, decanoato de nadrolona,
nadroparina calcio, naftidrofurilo, naftifina, nalbufina,
nalida, nalmefeno, nalmexona, naloxona, naltrexona,
5 nalufina, nafazolina, 2-naftol, naproxeno, naratriptan,
naratriptán, nateglinida, aurotiomalato de sodio,
fenilbutirato de sodio, fluoruro de sodio, hialuronato de
sodio, yoduro de sodio [^{131}I] [^{131}I], molibdato de sodio
[^{99}Mo], fenilbutirato de sodio, p-aminobenzoato n-butilo,
10 bromuro de n-butilescopolamina, nebivolol, nedocromilo,
nefazodona, nefopam, nelfinavir, neomicina, neostigmina,
metilsulfato de neostigmina, netilmicina, nevirapina, n-
heptil-2-fenilglicinato, nicardipina, nicergolina,
nicetamida, niclosamina, nicoboxilo, nicorandil, nicotina,
15 aldehído nicotínico, nicotinamida, resinato de nicotina,
ácido nicotínico, éster del ácido nicotínico, alcohol
nicotínico, nifedipino, ácido niflumínico, nilvadipino,
nimesulida nimodipino, nimorazol, nimustatina [nimustina],
nisoldipino, nitrendipino, óxido nítrico, nitrofurantoína,
20 nitroglicerina, nizatidina, n-metilefedrina, nonacog alfa,
nonivamida, noradrenalina, norelgestromina, norepinefrina,
noretisterona, norfenefrina, norfloxacino, norgestimato,
norgestrel, nortriptilina, noscapina, nistatina,
25 cloruro de obidoxima, octafluoropropano, octocog
alfa, octodrina, octreotida, odansetrón, ofloxacino,

olaflur F, olanzapina, olmesartán medoxomilo, olopatadina, olsalazina, omeprazol, omoconazol, ondansetrón, opipramol, vacuna contra el cólera oral, orciprenalina, orlistat, ornipresina, orfenadrina, oseltamivir, osteogenes proteína 5 1: Bmp-7, oxaprozina, oxatomida, oxcarbazepina, tartrato de oxedrina, oxetacaina, oxiconazol, oxilofrina, oxitropio, ácido 2-oxo-3-metilbutírico, ácido 2-oxo-3-metilvaleriánico, ácido 2-oxo-4-metilvaleriánico, oxprenolol, oxibuprocaína, 10 oxibuprocaína, oxibutinina, oxibutinina, oxifedrina, oximetazolina, oxitetraciclina, oxitocina, paclitaxel, palinavir, palivizumab, ácido pamidrónico, pancurmio [pancuronio], pantoprazol, papaverina, paracetamol, paraldehído, parecoxib, 15 paricalcitol, parnaparina, paromomicina, paroxetina, pefloxacino, pegfilgrastim, peginterferón alfa, pegvisomanto, pemtrexed, penbutolol, penciclovir, penfluridol, penicilamina, penperidol [benperidol], tetranitrato de pentaeritritilo, pentamidina, pentetrazol, 20 pentetreotida, polisulfato sódico de pentosano, pentoxyfilina, pentoxiverina, perazina, ácido perclórico, perfenapent, perflisopent, perflutreno, pergolida, perindopril, perfenazina, fenacetina, fenamazid, fenazona, fenazopiridina, feniramina, fenol, fenolftaleína, 25 fenoxibenzamina, fenoximetilpenicilina fenprocoumón,

fentolamina, fenilalanina, fenilbutazona, fenilefrina,
fenilpropanolamina, feniltoloxamina, fenitoína,
floroglucina, foledrina, ftalilsulfatiazol, fenprocoumón,
fitomenadiona, fitosterina, ácido pícrico, pilocarpina,
5 pimecrolimus, pimozida, bromuro de pinaverio, pindolol,
pioglitazona, pipamperona, pipazetato, bromuro de
pipecuronio, ácido pipemídico, pipenzolato, piperacilina,
piprinhidrinato, piracetam, pirarrubicina, pirbuterol,
pirenzepina, piritramida, piroxicam, pivmecilinam,
10 pizotifeno, podofilotoxina, polidocanol, policarbofilo,
fosfato de poliestradiol, polimixina B, polimixina-B, ácido
poliestirolsulfónico, porfimero, prajmalina, bitrartrato de
prajmalio, pramipexol, pranoprofeno, prasterona,
pravastatina, prazepam, prazosina, prednicarbato,
15 prednisolona, prednisona, pregabalina, preglumetacina
[proglumetacina], pridinol, prilocaina, primaquina,
primidona, pritipendilo, procaina, procainamida,
procabazilo, procabazina, prociclidina, progesterona,
proglumetacina, proglumida, proguanil, prolina,
20 prometazina, propacetamol, propafenona, propanolol,
propicilina, propiverina, propofol, propranolol,
propiltiouracilo, propifenazona, protamina, sulfato de
protamina, proteína C, protipendil, protrombina,
protionamida, protirelina, proximetacaina, proxifilina,
25 pseudoefedrina, pulmonal, pirantel, pirazinamida,

piridostigmina, bromuro de piridostigmina, piridoxina, 3-
piridilmetanol, pirimetamina, piritiona-zinc, piritinol,
pirogalol, pirvinio, embonato de pirvinio,
amidocloruro de mercurio, quetiapina,
5 quinagolida, quinapril, quinupristina,
rabeprazol, racefedrina, raloxifen, raltitrexed,
ramipril, ranitidina, rasburicasa, raubasina, reboxetina,
repaglinida, reproterol, reserpina, resorcina, reteplasa,
retinol, reviparina, ribavirina, riboflavina, rifabutina,
10 rifampicina, rifamicina, rifaximina, rilmenidina, riluzol,
rimexolona, ácido risedrónico, risperidona, ritonavir,
rituximab, rivastigmina, rizatriptán, bromuro de rocuronio,
rofecoxib, ropinirol, ropivacaína, ropivacaína,
rosiglitazona, sulfuro de mercurio F, roxatidina,
15 roxitromicina,
salbutamol, ácido salicílico, salmeterol, ácido
nítrico, ácido nitroso, salverina, samario $[^{153}\text{Sm}]$
lexidronam, saquinavir, hexafluoruro de azufre,
escopolamina, selegilina, sulfuro de selenio, serina,
20 sermorelina, sertaconazol, sertindol, sertralina,
sevelamer, sevoflurano, sibutramina, cloruro de plata F,
sildenafil, silibinina, simvastatina, sirolimus,
disolución de formaldehido, somatostatina, somatropina,
sotalol, ácido espaglúmico, esparteína, espectinomicina,
25 espiramicina, espirapril, espironolactona, estavudina,

estreptodornasa, estreptocinasa, estreptomicina, ranelato de estroncio, cloruro de estroncio, estricnina, sucralfato F, sulbactam, sulesomab, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfaguanidina, sulfamerazina,
5 sulfametoxazol, sulfametoxidiazina, sulfametrol, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfatiazol, sulfisomidina, sulindaco, sulodexido, hexafluoruro de azufre, sulpirida, sulprostona, sultamicilina, sultiamo, sumatriptán, suxametonio,
10 tacalcitol, tacrolimus, tadalafilo, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, taurolidina, tazaroteno, tazobactam, tegafur, teicoplanina, telitromicina, telmisartán, temoporfina, temozolomida, tenecteplasa, tenipósido, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenoxicam,
15 terazosina, terbinafina, terbutalina, terfenadina, teriparatida, terizidona, terlipresina, testosterone, propionato de testosterone, undecanoato de testosterone, tetracaina, tetracosactida, tetraciclina, tetrafluoroborato-1+, tetrofosmina, tetrizolina, cloruro de
20 talio [^{201}Tl], teobromina, teodrenalina, teodrenalina, teofilina, tiamazol, tiamina, tietilperazina, tiocolchicósido, tiopental, tioridazina, tiotepa, treonina, trombina, trombocinasa, timol, tirotropina alfa, tiagabina, tianeptina, tiaprida, tibolona, ticlopidina, ácido
25 tiludrónico, timolol, tinzaparina, tioconazol, tioguanina,

bromuro de tiotropio, tirilazad, tirofibán, tisopurina, tizamidina, tizanidina, tobramicina, tocainida, tolazolina, tolbutamida, tolcapone, ácido tolfenámico, tolmetina, tolperisona, tolterodina, topiramato, topotecán,

5 torasemida, toremifeno, tramazolina, trandolapril, ácido tranexámico, tranilcipromina, trapidil, trastuzumab, travoprost, trazodona, tretinoína, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, triamtereno, ácido tricloroacético, trietilperazina, trifluoperazina, triflupromazina,

10 trihexifenidil, trimebutina, trimecaína, trimegestona, trimetazidina, trimetoprima, trimipramina, tripelenamina, triprolidina, triptorelina, tritoqualina, trofosfamida, tromantadina, trometamol, tropicamida, tropisetron, trospio, triptófano, cloruro de tubocurarina, tulobuterol,

15 tiloxapol, tirosina, tirotricina, unoprostona, urapid, urapidil, urocinasa, ácido ursodesoxicólico,

valaciclovir, valdecoxib, valganciclovir, valina, ácido valproico, valsartán, vancomicina, vardenafilo,

20 vecurmio [vecuronio], bromuro de vercuronio, venlafaxina, verapamilo, verteporfina, vigabatrina, viloxacina, vinblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vinpocetina, viiquidil, voriconazol, votumumab, peróxido de hidrógeno,

25 nicotinato de xantinol, xipamida, xilometazolina,

yohimbina, cloruro de itrio ^{90}Y ,
zalcitabina, zaleplón, zanamivir, zidovudina,
acetado de zinc dihidratado, cloruro de zinc, citrato de
zinc, sulfato de zinc, ziprasidona, zofenopril, ácido
5 zolendrónico, zolmitriptán, zolpidem, tartrato de zolpidem,
zopiclona, zotepina, zuclopantexol y zuclopentixol.

Los compuestos anteriormente mencionados se
nombran principalmente por sus nombres genéricos
internacionales (DCI) y son conocidos por el experto. Con
10 respecto a otros detalles puede remitirse, por ejemplo, a
la Denominación Común Internacional (DCI) para sustancias
farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud (OMS).

En una modalidad preferida, la forma farmacéutica
inventiva contiene una sustancia (A) o varias sustancias (A)
15 seleccionados del grupo consistiendo de 1,1-(3-
dimetilamino-3-dimetilamino-3-fenilpentametilen)-6-fluor-
1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4,-b]indol, en particular el
hemicitrato; 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametilen]-
1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4,-b]indol, en particular el
20 citrato; y 1,1-[3-dimetilamino-3-(2-tienil)pentametilen]-
1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4,-b]indol, en particular el
hemicitrato. Las sustancias precedentemente referidas son
conocidas según el estado de la técnica (Cf. WO
2004/043967, WO 2005/066183).

25 Adicionalmente, para conseguir la resistencia a

la rotura necesaria de la forma farmacéutica según la invención puede utilizarse al menos una cera (D) natural, semisintética o sintética (= componente (D)). Preferiblemente son ceras con un punto de ablandamiento de 5 al menos 50°C, lo más preferido de al menos 55°C, todavía más preferiblemente de al menos 60°C, lo más preferiblemente de al menos 65°C y especialmente de al menos 70°C. Se prefieren especialmente la cera de carnauba y la cera de abejas. Se prefiere muy especialmente la cera 10 de carnauba. La cera de carnauba es una cera natural que se obtiene de las hojas de la palma de carnauba y presenta un punto de ablandamiento de al menos 80°C. En el caso de uso adicional del componente de cera, éste se utiliza junto con al menos un polímero (C) en tales cantidades que la forma 15 farmacéutica presenta una resistencia a la rotura de al menos 400 N, preferiblemente de al menos 500 N.

Como adyuvantes (B) pueden utilizarse los adyuvantes conocidos habituales para la formulación de formas farmacéuticas sólidas. Preferiblemente, estos son 20 plastificantes, como triacetina y polietilenglicol, preferiblemente un polietilenglicol de bajo peso molecular, adyuvantes que influyen la liberación del principio activo, preferiblemente polímeros hidrófobos o hidrófilos, preferiblemente polímeros hidrófilos, de manera muy 25 especialmente preferida hidroxipropilmetilcelulosa, y/o

antioxidantes. Como materiales para una matriz hidrófila pueden emplearse preferiblemente polímeros, de manera especialmente preferida éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o resinas acrílicas. Como materiales para una 5 matriz se utilizan de manera muy especialmente preferida etilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido poli(met)acrílico y/o sus derivados, como sus sales, amidas o ésteres.

10 Como antioxidantes son adecuados ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), sales del ácido ascórbico, monotioglicerina, ácido fosfónico, vitamina C, vitamina E y sus derivados, bisulfito de sodio, de manera especialmente preferida butilhidroxitolueno o 15 butilhidroxianisol y α -tocoferol.

El antioxidante se utiliza preferiblemente en cantidades de desde el 0.01 hasta el 10% en peso, preferiblemente del 0.03 al 5% en peso, con respecto al peso total de la forma farmacéutica.

20 Las formas farmacéuticas según la invención se caracterizan porque, debido a su resistencia a la rotura, no pueden pulverizarse con ayuda de los medios de trituración habituales como mortero y mano de mortero. De esta manera se excluye prácticamente una sobredosis. Sin 25 embargo, para aumentar adicionalmente la resistencia a la

rotura de la forma farmacéutica, las formas farmacéuticas según la invención pueden contener como adyuvantes (B) otros agentes que aumentan la resistencia a la rotura.

La forma farmacéutica según la invención es 5 preferiblemente sólida y es adecuada para una ingesta oral, vaginal o rectal, preferiblemente oral. Preferiblemente no tiene forma de película. En otra forma de realización preferida, la forma farmacéutica según la invención se encuentra en forma de un comprimido, una cápsula o en forma 10 de un sistema terapéutico oral osmótico (OROS).

En una forma de realización preferida, la forma farmacéutica según la invención se presenta en forma de comprimido.

La forma farmacéutica según la invención puede 15 presentarse en forma multiparticulada, preferiblemente en forma de microcomprimidos, microcápsulas, microgránulos, granulados, esferas, perlas o gránulos, dado el caso rellenas en cápsulas o comprimidas para dar comprimidos. Las partículas individuales exhiben, es esto, como tales 20 una resistencia a la rotura de al menos 400 N, eventualmente también un comprimido producido con ellas.

Preferiblemente, las formas multiparticuladas presentan un tamaño o distribución de tamaños en el intervalo de desde 0.1 hasta 3 mm, de manera especialmente 25 preferida en el intervalo de desde 0.5 hasta 2 mm. En

función de la forma farmacéutica deseada, también se utilizan dado el caso de manera conjunta los adyuvantes (B) habituales para la formulación de la forma farmacéutica.

La forma farmacéutica según la invención puede 5 producirse por diferentes procedimientos que se explican con más detalle a continuación:

El procedimiento para la producción de la forma farmacéutica según la invención comprende preferiblemente las siguientes etapas:

10 (a) mezclar el componente (A), dado el caso (B), (C), dado el caso (D);

(b) dado el caso moldear previamente la mezcla obtenida a partir de la etapa (a), preferiblemente con acción de calor y/o fuerza sobre la mezcla obtenida a 15 partir de (a), de modo que la cantidad de calor aportada no sea preferiblemente suficiente para calentar el componente (C) hasta su punto de ablandamiento;

(c) endurecer la mezcla con la acción de calor y de fuerza, de modo que el aporte de calor pueda tener lugar 20 durante y/o antes de la acción de fuerza y la cantidad de calor aportada sea suficiente para calentar el componente (C) al menos hasta su punto de ablandamiento;

(d) dado el caso aislar la mezcla endurecida;

(e) dado el caso moldear la forma farmacéutica;

25 y

(f) dado el caso recubrir con un recubrimiento de película.

El calor puede aportarse directamente o con ayuda de ultrasonidos. La acción de fuerza y/o el moldeo de la forma farmacéutica pueden tener lugar, por ejemplo, mediante formación de comprimidos directa o con ayuda de prensas extrusoras.

Se prefieren especialmente las siguientes variantes de procedimiento:

10 Variante de procedimiento 1:

En esta forma de realización, la forma farmacéutica según la invención se produce preferiblemente sin uso de prensa extrusora, mezclándose preferiblemente los componentes (A), dado el caso (B), (C) y dado el caso 15 el componente (D) presente y la mezcla resultante dado el caso se moldea gracias a la fuerza para dar la forma farmacéutica bajo una acción de calor previa o simultánea.

Este calentamiento y la fuerza para producir la forma farmacéutica tienen lugar sin uso de prensa 20 extrusora.

La mezcla de los componentes (A), dado el caso (B), (C) y dado el caso (D) tiene lugar en un aparato de mezclado conocido para el experto. El aparato de mezclado puede ser, por ejemplo, una mezcladora de rodillos, 25 mezcladora con agitación, mezcladora-cortadora o mezcladora

forzada.

La mezcla resultante se moldea preferiblemente de manera directa gracias a la fuerza para dar la forma farmacéutica según la invención bajo la acción de calor previa o simultánea. Por ejemplo, la mezcla puede moldearse mediante formación de comprimidos directa para dar comprimidos. En el caso de una formación de comprimidos directa con acción de calor simultánea con ayuda de la herramienta para formar comprimidos, es decir, del molde superior, del molde inferior y del troquel, se calienta la mezcla que va a prensarse al menos hasta el punto de ablandamiento del componente (C) de polímero y entonces se prensa. En el caso de una formación de comprimidos directa con acción de calor previa, el producto que debe prensarse se calienta directamente antes de la formación de comprimidos al menos hasta la temperatura de ablandamiento del componente (C) y a continuación se prensa con ayuda de la herramienta para formar comprimidos.

Así pueden prensarse, por ejemplo, en una herramienta para comprimidos con molde superior, molde inferior y troquel para comprimidos con diámetro de 10 mm y un radio de abombado de 8 mm, a una temperatura de 80° C, 300 mg de mezcla de polvo, manteniendo en esto una presión de prensa con una acción de fuerza de, por ejemplo 2 kN o 25 4kN durante, por ejemplo, 15 s.

La mezcla resultante a partir de los componentes (A), dado el caso (B), (C), y dado el caso del componente (D), también puede granularse en primer lugar y a continuación moldearse bajo una fuerza para dar la forma 5 farmacéutica según la invención con acción de calor previa o simultánea.

Esto tiene lugar para cada acción de fuerza hasta que la forma farmacéutica haya alcanzado una dureza de rotura de al menos 400 N, 420 N, 440 N, 460 N, 10 preferiblemente de al menos 500 N.

La granulación también puede llevarse a cabo mediante granulación por vía húmeda o granulación por fusión en granuladoras conocidas.

Cada una de las etapas de procedimiento 15 mencionadas para la producción de la forma farmacéutica según la invención, especialmente el calentamiento y la fuerza simultánea o posterior, tiene lugar sin uso de prensa extrusora.

Variante de procedimiento 2:

20 En esta variante de procedimiento se produce la forma farmacéutica según la invención mediante termoconformado con ayuda de una prensa extrusora, sin que se observe en este sentido una coloración del producto de extrusión.

25 Para analizar la dimensión de la coloración a

través de este moldeo por termoconformado se fija en primer lugar la coloración de la mezcla de los componentes de partida de los que consta la forma farmacéutica, sin la adición de un componente colorante, como por ejemplo un 5 pigmento colorante o un componente colorante propio (por ejemplo α -tocoferol). Entonces, esta composición se termoconforma según la invención llevándose a cabo etapas de procedimiento completas que incluyen el enfriamiento del producto de extrusión bajo una atmósfera de gas inerte. 10 Además, como comparación se produce la misma composición después del mismo procedimiento pero sin atmósfera de gas inerte. La coloración se determina a partir de la composición de partida de la forma farmacéutica producida según la invención y de la forma farmacéutica producida 15 como comparación. La determinación tiene lugar con ayuda de "Munsell Book of Colour" de Munsell Colour Company Baltimore, Maryland, EE.UU., edición de 1966. Si la coloración de la forma farmacéutica termoconformada según la invención presenta una coloración con el número de 20 identificación N 9.5 pero como mucho una coloración con el número de identificación 5Y 9/1, el termoconformado se clasifica como uno "sin coloración". Si la forma farmacéutica presenta una coloración con el número de identificación 5Y 9/2 o superior, determinado según Munsell 25 Book of Colour, el termoconformado se clasifica como uno

"con coloración".

De manera sorprendente, las formas farmacéuticas según la invención no presentan ninguna coloración que deba clasificarlas según la clasificación anterior cuando se 5 lleva a cabo todo el procedimiento de producción total ,bajo una atmósfera de gas inerte, preferiblemente bajo una atmósfera de nitrógeno con ayuda de una prensa extrusora para el moldeo por termoconformado.

Esta variante según la invención para la 10 producción de formas farmacéuticas según la invención se caracteriza porque

z) se mezclan los componentes (A), dado el caso (B), (C) y el componente (D) dado el caso presente,

y) se calienta la mezcla resultante en la prensa 15 extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del componente (C) y se extruye con la acción de fuerza por los orificios de salida de la prensa extrusora,

x) se aísla el producto de extrusión todavía plástico y se moldea para dar la forma farmacéutica o

20 w) se moldea el producto de extrusión aislado enfriado y dado el caso calentado de nuevo para dar la forma farmacéutica,

realizándose las etapas de procedimiento y) y x) y dado el caso las etapas de procedimiento z) y w) bajo 25 atmósfera de gas inerte, preferiblemente atmósfera de

nitrógeno.

El mezclado de los componentes según la etapa de procedimiento z) también ya puede tener lugar en la prensa extrusora.

5 La mezcla de los componentes (A), dado el caso (B), (C) y dado el caso (D) también puede tener lugar en un aparato de mezclado conocido por el experto. El aparato de mezclado puede ser, por ejemplo, una mezcladora de rodillos, mezcladora con agitación, mezcladora-cortadora o
10 mezcladora forzada.

Según la invención, preferiblemente antes de la mezcla con los otros componentes, el componente (C) y el componente (D) dado el caso presente se dotan de un antioxidante. Esto puede tener lugar mediante mezclado de
15 ambos componentes (C) y el antioxidante, preferiblemente disolviendo o suspendiendo el antioxidante en disolvente ligeramente volátil y mezclando homogéneamente esta disolución o suspensión con el componente (C) y el componente (D) dado el caso presente, y el disolvente se
20 elimina mediante secado, preferiblemente bajo atmósfera de gas inerte.

La mezcla a partir de la prensa extrusora calentada en la prensa extrusora hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C), preferiblemente líquida
25 fundida, se extruye mediante una boquilla con al menos un

orificio.

Para la realización del procedimiento según la invención se utiliza preferiblemente prensas extrusoras habituales, de manera especialmente preferida máquinas de 5 extrusión de husillo que están equipadas tanto con uno o con dos husillos.

La extrusión se realiza, preferentemente, de manera tal que la expansión del tramo extrusionado, a causa de la extrusión, asciende a un 50% cuando mucho, es decir, 10 que, por ejemplo, al usar una tobera de extrusión teniendo un diámetro de 6 mm, el tramo extrusionado posee un diámetro de 9 mm, a lo mucho. Con mayor preferencia, la expansión del tramo asciende a un máximo de 40 %, con mayor preferencia a un máximo de 35 %, con la mayor preferencia a 15 un máximo de 30 %, y en particular a un máximo de 25 %. Se determinado sorprendentemente que, en caso de una carga excesiva sobre la materia extrusionada en la máquina de extrusión, se produce una expansión de tramo considerable, lo que da como resultado unas irregularidades indeseables 20 de las características, en particular de las propiedades mecánicas del tramo extrusionado.

La prensa extrusora presenta preferiblemente al menos dos zonas de temperatura, teniendo lugar en la primera zona, que se conecta con una zona de entrada y dado 25 el caso de mezclado, el calentamiento de la mezcla hasta al

menos el punto de ablandamiento del componente (C). El caudal de la mezcla es preferiblemente de 2.0 kg a 8.0 kg/hora.

Después del calentamiento hasta al menos el punto 5 de ablandamiento del componente (C), la mezcla fundida se transporta, se homogeneiza, se comprime o se compacta adicionalmente con ayuda de los husillos, de manera que inmediatamente antes de la salida de la boquilla de la prensa extrusora presenta una presión mínima de 5 bar, 10 preferiblemente de al menos 10 bar, y se extruye por la boquilla como cordón de extrusión o cordones de extrusión, dependiendo de cuántos orificios presente la boquilla. Puede elegirse libremente la geometría de la boquilla o la 15 geometría de los orificios. Así, la boquilla o los orificios pueden presentar una sección transversal redonda, oblonga u ovalada, de modo que la sección transversal redonda presenta preferiblemente un diámetro de desde 0.1 mm a 15 mm, la sección transversal oblonga preferiblemente con un ajuste longitudinal máximo de 21 mm y una dilatación 20 transversal de 10 mm. Preferiblemente, la boquilla o los orificios tienen una sección transversal redonda. La camisa de la prensa extrusora que se utiliza según la invención puede calentarse o enfriarse. La atemperación correspondiente, es decir, el calentamiento o enfriamiento, 25 se ajusta de manera que la mezcla que va a extruirse

presenta al menos una temperatura media (temperatura del producto) correspondiente a la temperatura de ablandamiento del componente (C) y no suba por encima de una temperatura a la que pueden producirse daños a la sustancia 5 fisiológicamente eficaz (A) que va a tratarse. La temperatura de la mezcla que va a extruirse se ajusta preferiblemente por debajo de 180°C, preferiblemente por debajo de 150°C, pero al menos por encima de la temperatura de ablandamiento del componente (C).

10 Después de la extrusión de la mezcla fundida y dado el caso enfriamiento del cordón extrudido o de los cordones extrudidos, tiene lugar preferiblemente una trituración del producto de extrusión. Esta trituración puede realizarse preferiblemente mediante cortado del 15 producto de extrusión por medio de cuchillas móviles o rotatorias, cortadoras de chorro de agua, alambres, cuchillas o con ayuda de cortadoras láser.

Para un almacenamiento intermedio o el almacenamiento definitivo del producto de extrusión dado el 20 caso aislado o de la forma final de la forma farmacéutica según la invención no es necesaria ninguna atmósfera de gas inerte.

El producto de extrusión aislado puede granularse con métodos habituales o prensarse para dar comprimidos 25 para darle a la forma farmacéutica la forma final. Pero

también es posible no aislar el producto de extrusión con forma de cordón y moldearlo con ayuda de rodillos de calandrado de movimiento contrario que presentan sobre su superficie de giro depresiones opuestas para dar la forma 5 final, preferiblemente para dar un comprimido y aislar éste con ayuda de métodos habituales.

Si el producto de extrusión aislado dado el caso no se moldea inmediatamente para dar la forma final, sino que se enfria para su almacenamiento, entonces debe 10 proporcionarse después del almacenamiento una atmósfera inerte, preferiblemente una atmósfera de nitrógeno, que debe mantenerse en el caso de un calentamiento del producto de extrusión almacenado hasta la plastificación y el moldeo definitivo para dar la forma farmacéutica.

15 La fuerza en la prensa extrusora sobre la mezcla al menos plastificada se ajusta mediante el control de la velocidad de rotación del dispositivo de transporte en la prensa extrusora y su geometría y mediante el dimensionamiento del orificio de salida, de manera que en 20 la prensa extrusora se forme preferiblemente antes de la extrusión inmediata de la mezcla plastificada la presión necesaria para ella. Mediante ensayos preliminares sencillos pueden fijarse, para la composición respectiva, los parámetros de extrusión necesarios que conducen a una 25 forma farmacéutica con una resistencia a la rotura de al

menos 400 N, preferiblemente de al menos 500 N.

Apropiado para la extrusión es, por ejemplo, una extrusionadora de husillo doble de la empresa Leistritz (Nürnberg) del tipo Micro 27 GL 40 D, con un diámetro de 5 husillo de 18 mm. Es posible emplear husillos con extremos de husillos excéntricos. Como tobera puede usarse una tobera redonda calentada con un diámetro de 8 mm. Todo el proceso debiera realizarse en una atmósfera de N₂. Los parámetros de extrusión puede ajustarse, por ejemplo a los 10 siguientes valores: velocidad de rotación de husillo: 100 RPM; producción: 4 kg/h; temperatura de producto: 125° C; y temperatura de envolvente: 120° C.

Variante de procedimiento 3:

En esta variante de procedimiento para la 15 producción de la forma farmacéutica según la invención el suministro de calor se realiza con la ayuda de ultrasonido.

Para ello se produce en primer lugar una mezcla homogénea de al menos el componente (A) y el componente (C) (= aglutinante). A esta mezcla todavía pueden mezclarse 20 adicionalmente adyuvantes, como por ejemplo cargas, plastificantes, lubricantes o colorantes. Como plastificante se utiliza preferiblemente un polietilenglicol de bajo peso molecular.

El mezclado puede realizarse con ayuda de 25 mezcladoras habituales. Por ejemplo, como mezcladoras son

adecuadas mezcladoras de rodillos, que también se conocen como mezcladoras de caída, tambor o rotación, mezcladora de contenedor, mezcladora para barriles (mezcladora Rhönrad o mezcladora basculante) o mezcladora con agitación, 5 mezcladora de cizalladura, mezcladora de circulación forzada, mezcladora de reja de arado, mezcladora - amasadora planetaria, amasadora Z, amasadora Sigma, mezcladora de líquidos o mezcladora intensiva.

La selección de la mezcladora adecuada depende, 10 entre otros, de la capacidad de corrimiento y de las fuerzas de cohesión del producto mezclado.

A continuación, la mezcla se somete a un moldeo. El moldeo de la mezcla, preferiblemente tiene lugar mediante compactación, preferiblemente durante o después de 15 la acción de ultrasonidos.

En la acción de ultrasonidos se prefiere especialmente que exista un contacto directo entre la mezcla y el sonotrodo del aparato de ultrasonidos. Según el procedimiento de la invención se utiliza preferiblemente un 20 aparato de ultrasonidos como se representa en la figura 1.

En esta figura 1 significa (1) la prensa con la que se aplica la fuerza necesaria, (2) el convertidor, (3) el amplificador, (4) el sonotrodo, (5) el troquel para el moldeo, (6) el mazo inferior, (7) la placa base, (8) y (9) 25 el generador de ultrasonidos y el control del aparato. Los

números de referencia utilizados se refieren exclusivamente a la figura 1.

En la acción de ultrasonidos debería mantenerse una frecuencia de 1 kHz hasta 2 MHz, preferiblemente de 15 5 a 40 kHz. La duración de la acción de ultrasonidos debería tener lugar hasta que se alcance un ablandecimiento del polímero (C). Esto se alcanza preferiblemente en un periodo de algunos segundos, de manera especialmente preferida en un periodo de desde 0.1 hasta 5 segundos, preferiblemente 10 de 0.5 a 3 segundos.

Mediante la acción de ultrasonidos y la fuerza tiene lugar una transmisión de energía uniforme, mediante lo que se alcanza una sinterización rápida y homogénea de la mezcla. Mediante esto se obtienen formas farmacéuticas 15 que tienen una resistencia a la rotura de al menos 400 N, preferiblemente de al menos 500 N y que por tanto no pueden pulverizarse.

Antes de que se realice el moldeo, después del proceso de mezclado puede tener lugar una granulación de la 20 mezcla, por lo que el granulado resultante de esto se moldea con la acción de ultrasonidos y fuerza para dar la forma farmacéutica, como comprimidos.

La granulación puede realizarse en máquinas y aparatos conocidos para el experto.

25 Si la granulación se realiza como granulación por

vía húmeda, como líquidos de granulación pueden utilizarse agua o disoluciones acuosas, por ejemplo etanol/agua o isopropanol/agua.

La mezcla o el granulado resultante de ésta 5 también pueden someterse a una extrusión por fusión para un moldeo adicional, fundiéndose la mezcla con la acción de ultrasonidos y la fuerza y extrayéndose a continuación por boquillas. Los cordones así obtenidos o el cordón así obtenido puede aislar con ayuda de dispositivos conocidos 10 a la longitud deseada. Además, las piezas brutas así aisladas pueden tratarse dado el caso con la acción de ultrasonidos y la fuerza para dar la forma final.

El moldeo final para dar la forma farmacéutica tiene lugar preferiblemente con la aplicación de fuerza en 15 las formas correspondientes.

Las piezas brutas anteriormente descritas también pueden producirse según un procedimiento de calandrado en el que la mezcla o los granulados producidos a partir de ésta se plastifican en primer lugar por medio de la acción 20 de ultrasonidos y de fuerza y se extruyen por una boquilla correspondiente. Estos productos de extrusión se moldean a continuación entre dos rodillos de moldeo que giran en direcciones opuestas para dar la forma definitiva, preferiblemente con la fuerza.

25 Tal como se mencionó anteriormente, el moldeo

tiene lugar para dar la forma final de la forma farmacéutica mediante el uso de una mezcla que comprende la sustancia (A) y el polímero (C) con una resistencia a la rotura de al menos 400 N, preferiblemente de al menos 500 N, preferiblemente en forma de polvo, mediante compresión directa con la fuerza, de manera que sobre esta mezcla se prevé una acción de ultrasonidos durante o después de la acción de fuerza. La fuerza es como máximo la fuerza que se utiliza normalmente para moldear formas farmacéuticas, como comprimidos, o para comprimir granulados para dar la forma final correspondiente.

Los comprimidos producidos según la invención también pueden ser comprimidos de varias capas.

En el caso de comprimidos de varias capas, al menos la capa que contiene la sustancia (A) se somete a una acción de ultrasonidos y a acción de fuerza.

La fuerza necesaria correspondiente sobre la mezcla también puede aplicarse con ayuda de rodillos de prensa extrusora o rodillos de calandrado. El moldeo de las formas farmacéuticas tiene lugar preferiblemente mediante prensado directo de una mezcla en polvo a partir de los componentes de la forma farmacéutica o correspondientes granulados formados a partir de la misma, teniendo lugar la acción de ultrasonidos preferiblemente durante o antes del moldeo. Esta acción tiene lugar mientras que el polímero

(C) está ablandado, que normalmente se consigue en menos de 1 segundo hasta como máximo 5 segundos.

Apropriada como prensa es, por ejemplo, una prensa Branson WPS, 94-003-A, neumática (Branson Ultraschall, 5 Dietzenbach, Alemania) con área de prensado plana, como generador (2000 W) un Branson PG-220A, 94-001-A análogo (Branson Ultraschall) con un diámetro de sonotrodo de 12 mm. La matriz puede usarse, en esto, teniendo un diámetro de 12 mm, cuyo piso forma una herramienta inferior con un 10 área de prensado plano de 12 mm de diámetro. Parámetros apropiados para la plastificación son la frecuencia: 20 kHz; amplitud: 50%, fuerza: 250 N. La acción de ultrasonido y fuerza con la ayuda del sonotrodo puede durar, por ejemplo, 0.5 segundos, realizándose en esto la acción de 15 ultrasonido y fuerza, preferentemente, en forma simultánea.

Variante de procedimiento 4:

En el caso de esta variante de procedimiento para la producción de la forma farmacéutica según la invención se tratan los componentes (A), (C) y dado el caso (D) y los 20 adyuvantes (B) dado el caso presentes, como antioxidantes, plastificantes y/o adyuvantes de liberación controlada con ayuda de una prensa extrusora de rodillos planetarios para dar la forma farmacéutica según la invención.

Las prensas extrusoras de rodillos planetarios 25 son conocidas y se describen ampliamente, entre otros, en

Handbuch der Kunststoff-Extrusionstechnik I (1989) "Grundlagen" en el capítulo 1.2 "Klassifizierung von Extrudern", páginas 4 a 6. La descripción correspondiente se incorpora en el presente documento como referencia y 5 sirve como parte de la presente publicación.

A continuación se explica el uso de una prensa extrusora de rodillos planetarios en el procedimiento según la invención mediante las figuras 2 y 3. Estas explicaciones son sólo a modo de ejemplo y no limitan las 10 ideas generales de la invención.

La figura 2 muestra la sección de una prensa extrusora de rodillos planetarios y

la figura 3 muestra el modo de acción de la prensa extrusora de rodillos planetarios.

15 En la figura 2 se representa una prensa extrusora de rodillos planetarios que puede utilizarse según el procedimiento de la invención. Esta prensa extrusora presenta esencialmente un árbol 1 que está configurado, con respecto a la dirección de transporte de la mezcla que va a 20 extruirse de los componentes anteriormente explicados, en primer lugar como husillo 5 de entrada y además como husillo 3 central de la prensa extrusora de rodillos planetarios. Alrededor del husillo 3 central están dispuestos preferiblemente de tres a siete husillos 4 25 planetarios, que están rodeados de nuevo por una camisa en

forma de una carcasa 6.

Con referencia a la figura 2, en la prensa extrusora de rodillos planetarios la extrusión de la composición que va a utilizarse en el procedimiento según 5 la invención para producir una forma de administración farmacéutica se realiza preferiblemente como a continuación en una prensa extrusora de rodillos planetarios. Tal como representa la flecha 2, los componentes que van a extruirse se dosifican mediante la unidad 7 de dosificación en la 10 zona del husillo 5 de entrada y debido a su rotación se transportan (accionamiento no representado) en la dirección del husillo 3 central. El experto entiende que en la zona del husillo de entrada es posible una mezcla de las sustancias de partida (componentes). Pero también es 15 posible mezclar previamente los componentes de la forma farmacéutica y dosificar esta mezcla por medio de la unidad 7 de dosificación en la zona del husillo 5 de entrada. En la zona de entrada de la prensa extrusora de rodillos planetarios se transporta la mezcla. Mediante el 20 calentamiento hasta al menos el punto de ablandamiento del componente (C) se funde la mezcla y allí en la zona del husillo central, es decir, en la zona de extrusión, se transporta, se homogeneiza, se comprime o se compacta adicionalmente la mezcla fundida mediante la acción 25 conjunta del husillo 3 central y los husillos 4

planetarios, y se extruye por la boquilla 8 como cordón de extrusión o cordones de extrusión, dependiendo de cuántos orificios presente la boquilla. Puede elegirse libremente la geometría de la boquilla o la geometría de los 5 orificios. Así, la boquilla o los orificios pueden presentar una sección transversal redonda, oblonga u ovalada, de modo que la sección transversal redonda presenta preferiblemente un diámetro de desde 0.1 mm hasta 15 mm, la sección transversal oblonga preferiblemente una 10 dilatación longitudinal máxima de 21 mm y una dilatación transversal de 10 mm. La boquilla de extrusión también puede estar configurada como boquilla de ranura. Preferiblemente, la boquilla o los orificios tienen una sección transversal redonda, ovalada u oblonga. Tanto la 15 camisa 6 de la prensa extrusora de rodillos planetarios que va a utilizarse según la invención como también el husillo central pueden calentarse o enfriarse. La atemperación correspondiente, es decir, el calentamiento o enfriamiento, se ajusta de manera que la mezcla que va a extruirse 20 presenta al menos una temperatura media correspondiente a la temperatura de ablandamiento del componente (C) y no sube por encima de una temperatura a la que pueden producirse daños a la sustancia que va a tratarse. La temperatura de la mezcla que va a extruirse se ajusta 25 preferiblemente por debajo de 180°C, preferiblemente por

debajo de 150°C, pero al menos por encima de la temperatura de ablandamiento del componente (C). Los números de referencia utilizados se refieren exclusivamente a las figuras 2 y 3.

5 Después de la extrusión de la mezcla fundida y dado el caso el enfriamiento del cordón extrudido o de los cordones extrudidos, tiene lugar una trituración del producto de extrusión que no se representa en la figura 2. Esta trituración puede realizarse preferiblemente cortando 10 el producto de extrusión por medio de cuchillas móviles o rotatorias, cortadoras de chorro de agua, alambres, cuchillas o con ayuda de cortadoras láser.

 Dado el caso después de un enfriamiento adicional del producto de extrusión triturado, que preferiblemente se 15 presenta en discos, tiene lugar dado el caso una transformación en la forma final de la forma farmacéutica, de manera que cuando sea necesario tiene lugar de nuevo una acción de calor.

 Este moldeo, por ejemplo para dar comprimidos, 20 puede realizarse de manera que el producto de extrusión plástico se moldea mediante prensado con ayuda de dos rodillos accionados en dirección contraria, con preferiblemente depresiones dispuestas enfrentadas entre sí para la plastificación en la superficie del rodillo, cuya 25 realización determina la forma de los comprimidos.

También es posible moldear a partir de los productos de extrusión aislados los comprimidos en cada caso con ayuda de un troquel dado el caso calentado y al menos un molde para dar forma. Para esto pueden utilizarse 5 preferiblemente los granulados cilíndricos obtenidos después de la trituración del cordón extrudido. Además de prensarse para dar comprimidos, estos granulados u otras formas multiparticuladas obtenidas, como gránulos o esferas, también pueden llenarse en cápsulas para 10 utilizarse como forma farmacéutica producida según la invención.

En otra forma de realización preferida, los cordones extrudidos mediante varios orificios de la boquilla de extrusión pueden unirse dado el caso después de 15 su enfriamiento mediante entrelazamiento o enlazamiento correspondiente a una fabricación de cuerda para dar un cordón más grueso frente a los cordones extrudidos individuales. Este cordón puede tratarse posteriormente dado el caso mediante aplicación de disolventes adecuados o 20 mediante calentamiento hasta el punto de ablandamiento del polímero (C) y dado el caso eliminación del disolvente correspondiente a la trituración anteriormente explicada y conformación de un cordón individual.

La figura 3 muestra una sección transversal de la 25 prensa extrusora de rodillos planetarios. Alrededor del

husillo 3 central giratorio están dispuestos al menos tres husillos 4 planetarios, en el caso mostrado 6, cuyos flancos 41 actúan conjuntamente, por un lado, con los flancos 31 del husillo 4 central, y por otro lado, con los 5 flancos 61 de la camisa 6 de la prensa extrusora de rodillos planetarios. Mediante el giro del husillo 3 central y el rodamiento de los flancos respectivos, giran los husillos 4 planetarios en cada caso como se aclara con la flecha 42, alrededor de su propio eje, y como la flecha 10 43, alrededor del husillo 4 central. Mediante esto se provoca la compresión o compactación pretendida según la invención de la mezcla de componentes que va a utilizarse según la invención de las formas farmacéuticas producidas según la invención. Los números de referencia utilizados se 15 refieren exclusivamente a las figuras 2 y 3.

Siempre y cuando sea necesario, la prensa extrusora de rodillos planetarios que va a utilizarse puede presentar no sólo una zona extrusión, sino al menos todavía otra para también poder desgasificar dado el caso la mezcla 20 que va a extruirse.

El procedimiento según la invención puede realizarse de manera discontinua o continua, preferiblemente de manera continua.

Como máquina de extrusión apropiada es, por 25 ejemplo, una extrusionadora de rodillos planetaria con

cuatro husillos planetarios del tipo BCG 10 de la empresa LBB Bohle (Ennigerloh, Alemania) con una tobera de extrusión teniendo un diámetro de 8 mm. Una dosificación gravimétrica de 3.0 kg por hora es apropiada. La extrusión 5 puede realizarse, por ejemplo, a una velocidad de rotación de 28.6 RPM y una temperatura de producto de, aproximadamente, 88° C.

Variante de procedimiento 5:

Para realizar esta variante para la producción de 10 la forma farmacéutica según la invención se tratan al menos los componentes (A), (C) y dado el caso (D) y los adyuvantes (B) presentes dado el caso, como antioxidantes, plastificantes y/o adyuvantes de liberación controlada añadiendo un disolvente para el componente (C), es decir 15 para el o los polímero(s) (C), para dar la forma farmacéutica.

Para ello se mezclan los componentes (A), dado el caso (B), (C) y el componente (D), presente dado el caso, y la mezcla de formulación resultante, tras añadir el 20 disolvente y, dado el caso, una granulación, se moldea para dar la forma farmacéutica.

La mezcla de los componentes (A), dado el caso, (B), (C) y dado el caso (D) tiene lugar en un dispositivo de mezcla conocido por el experto. El aparato de mezclado 25 puede ser, por ejemplo, una mezcladora de rodillos,

mezcladora con agitación, mezcladora-cortadora o mezcladora forzada.

La adición del disolvente para el polímero (C) tiene lugar al menos en cantidades tales que la mezcla de 5 formulación se humedece uniformemente.

Como disolvente para el polímero (C) son adecuados preferiblemente disolventes acuosos, como agua, mezclas de agua y alcoholes alifáticos, preferiblemente alcoholes con C₁ a C₆, ésteres, éteres, hidrocarburos, de 10 manera especialmente preferida agua destilada, alcoholes de cadena corta, como metanol, etanol, isopropanol, butanol, o soluciones de alcohol acuosas.

La adición del disolvente tiene lugar preferiblemente con agitación. A continuación, se seca la 15 masa uniformemente humedecida. El secado tiene lugar preferiblemente mediante acción térmica a temperaturas a las que puede excluirse una decoloración de la masa. Esta temperatura puede determinarse mediante ensayos preliminares sencillos.

20 Antes o después del secado, la masa puede dividirse en masas parciales que se corresponden preferiblemente en cada caso con la masa de una unidad de la forma farmacéutica. Las masas correspondientemente secas se moldean entonces para dar la forma farmacéutica.

25 Preferiblemente esto se produce con el uso de

prensas para comprimidos.

También es posible llevar a cabo el humedecimiento de la mezcla de formulación de tal manera que antes de la adición del disolvente, la mezcla de formulación, preferiblemente repartida en forma de masas parciales, se disperse en un agente de dispersión líquido con agitación y entonces se añade el disolvente. El componente de polímero (C) no es soluble en el agente de dispersión, que debe ser miscible con el disolvente.

Como agentes de dispersión son adecuados preferiblemente disolventes hidrófilos, como alcoholes alifáticos, cetonas, ésteres. Se utilizan preferiblemente los alcoholes de cadena corta.

Alternativamente, el humedecimiento de la mezcla de formulación también puede llevarse a cabo de manera que el disolvente pueda incorporarse como espuma en la mezcla de formulación. Preferiblemente, se produce una espuma de disolvente de este tipo con ayuda de una mezcladora con un alto número de revoluciones, preferiblemente con la adición de estabilizadores de espuma habituales. Por ejemplo, como estabilizadores son adecuados polímeros hidrófilos como, por ejemplo, hidroxipropilmethylcelulosa.

Preferiblemente, la espuma también se incorpora en la mezcla de formulación mediante agitación, obteniéndose con ello preferiblemente una masa granulada.

La masa granulada se seca antes o después de su reparto en masas parciales, que se corresponden preferiblemente con la masa de una unidad de la forma farmacéutica, y a continuación se moldea para dar la forma 5 farmacéutica.

El secado y el moldeo pueden tener lugar preferiblemente como se indicó anteriormente. El procedimiento según la invención también puede llevarse a cabo de manera que se añada tanto disolvente a la mezcla de 10 formulación que se forme una pasta moldeable.

Una pasta de este tipo puede dividirse en masas parciales antes o después de su secado, que puede llevarse a cabo como se explicó anteriormente, y las masas secas se moldean o transforman, dado el caso después de una 15 distribución adicional, en cada caso en una masa correspondiente a la masa de una unidad de la forma farmacéutica para dar la forma farmacéutica.

En este sentido es posible preparar las masas parciales en forma de cordones que pueden generarse con 20 ayuda de un tamiz o un moldeador de cordones. Los cordones secos se aislan preferiblemente y se moldean para dar la forma farmacéutica. Este moldeo tiene lugar preferiblemente con ayuda de una prensa para comprimidos, con el uso de rodillos de moldeo o con cintas de moldeo dotadas de 25 rodillos.

También es posible tratar la pasta para dar una forma plana y troquelar la forma farmacéutica a partir de la forma seca.

De manera ventajosa, la pasta se trata con ayuda 5 de una prensa extrusora, generándose estos cordones o esta forma plana dependiendo de la configuración de la extrusión, las cuales se aislan mediante estampado o corte o troquelado. Las masas parciales aisladas pueden moldearse, deformarse o troquelarse, como se explicó 10 anteriormente, para dar la forma farmacéutica. El experto conoce dispositivos correspondientes.

En este sentido, el procedimiento según la invención puede llevarse a cabo de manera continua o discontinua.

15 También es posible añadir a la mezcla de formulación tanto disolvente que al menos se disuelva el componente (C) de polímero. Una disolución de este tipo o dispersión / suspensión se trata preferiblemente para dar una forma plana, utilizándose preferiblemente una prensa 20 extrusora con una boquilla plana, o vertiéndose la disolución sobre una base plana, lisa.

Después del secado, como se indicó anteriormente, las formas farmacéuticas pueden obtenerse a partir de las formas planas mediante troquelado o calandrado. También es 25 posible tratar la disolución, como se indicó anteriormente,

para dar cordones y aislarlos, preferiblemente después de su secado, y moldearlos para dar la forma farmacéutica.

Alternativamente, la disolución también puede dividirse en tales cantidades parciales que se 5 corresponden, en cada caso, con la masa de una unidad de forma farmacéutica después del secado, utilizándose ya preferiblemente para ello moldes que se corresponden con la forma de una unidad de la forma farmacéutica.

Si la disolución se divide en cantidades 10 parciales cualesquiera, las cantidades parciales, dado el caso, pueden unirse de nuevo después del secado y moldearse para dar la forma farmacéutica como, por ejemplo, llenarse en una cápsula o prensarse para dar un comprimido.

Preferiblemente, las mezclas de formulación 15 mezcladas con el disolvente se tratan a temperaturas de 20°C hasta 40°C, no aplicándose ninguna temperatura superior, excepto en el secado para eliminar el disolvente y el agente dispersante presente dado el caso. La temperatura para el secado debe elegirse por debajo de la 20 temperatura de descomposición de los componentes. Dado el caso, tras el moldeo para dar la forma farmacéutica puede llevarse a cabo nuevamente un secado de forma correspondiente al secado anteriormente descrito.

También son posibles combinaciones de etapas de 25 procedimiento individuales de las variantes de

procedimiento anteriores para producir la forma farmacéutica según la invención.

Las variantes de método 2 y 4 descritos en lo precedente comprenden la extrusión de una composición que 5 comprende los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D). Como extrusionadora se emplean para ello preferentemente unas extrusionadoras de husillo doble o extrusionadoras de rodillos planetarios, prefiriéndose en esto particularmente las extrusionadoras de husillo doble.

10 Se ha determinado de manera sorprendente que es posible obtener, con la ayuda de extrusionadoras de rodillos planetarios y de husillo doble, unos productos de extrusión que poseen una morfología ventajosa. Así se ha descubierto que, en condiciones apropiadas, el producto 15 extrusionado está envuelto por una superficie envolvente que se puede designar como "piel de extrusión". Se trata en esto de una estructura tubular en forma de manguito que envuelve el producto extrusionado a lo largo de su eje de extrusión longitudinal de manera tal que la superficie 20 externa de esta estructura en forma de manguito forma la superficie envolvente del producto extrusionado. Sólo las caras frontales del producto extrusionado quedan, usualmente, sin recubrimiento de piel de extrusión.

La piel de extrusión se diferencia, en cuanto a 25 su morfología, del núcleo del producto extrusionado, al

cual envuelve como un manguito y con el cual es unida, preferentemente, sin costura. La piel de extrusión se puede ver, usualmente, con ojo libre en la sección transversal del producto extrusionado, eventualmente con la ayuda de un 5 microscopio, ya que se diferencian también sus características ópticas a causa de la diferente morfología de la materia que forma el núcleo, respectivamente la piel de extrusión. Parece que, debido al proceso de extrusión, la materia que forma la piel de extrusión está expuesta a 10 otros factores mecánicos respectivamente térmicos que la materia que forma el núcleo, por lo que se produce una morfología heterogénea del tramo de extrusión, que tiene simetría radial en caso de una sección transversal circular de la tobera. La materia que forma la piel de extrusión, y 15 la materia que forma el núcleo, se distinguen esencialmente en cuanto a su morfología, pero preferentemente no en cuanto a su composición, en particular no en cuanto al contenido relativo de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D).

20 La piel de extrusión cubre, usualmente, toda la superficie envolvente del producto extrusionado en el sentido de un manguito de una sola pieza, en forma de tubo, independiente de la geometría de tobera seleccionada. Así es posible que el producto extrusionado tenga un área 25 transversal en forma de círculo, éipse u otra.

La piel de extrusión posee, preferentemente, un espesor de capa uniforme. El espesor de capa de la piel de extrusión se ubica preferentemente, en el área de 0.1 a 4.0 mm, con mayor preferencia de 0.15 a 3.5 mm, con aún mayor preferencia de 0.2 a 3.0 mm, con la mayor preferencia de 0.2 a 2.5 mm y en particular de 0.2 a 2.0 mm. En una modalidad preferida, el espesor de la capa de la piel de extrusión asciende, en la suma de las dos caras opuestas, a 0.5 a 50%, con mayor preferencia de 1.0 a 40%, con aún mayor preferencia de 1.5 a 35%, con la mayor preferencia de 2.0 a 30%, y en particular de 2.5 a 25% del diámetro del producto extrusionado.

La figura 4 muestra una representación esquemática de un producto extrusionado 71 teniendo una piel 72 de extrusión en forma de manguito, que envuelve por completo el núcleo 73 a lo largo del eje 74 de extrusión longitudinal. La superficie externa de la piel 72 de extrusión forma la superficie 75 envolvente del producto extrusionado 71.

Se ha detectado de manera sorprendente, que los productos de extrusión que poseen una piel de extrusión de este tipo, exhiben características mecánicas ventajosas. Son apropiados en particular como productos intermedios en la producción de las formas farmacéuticas inventivas, ya que pueden recibir ventajosamente un procesamiento

posterior, en particular mediante individualización y/o moldeado.

Si se producen las formas farmacéuticas inventivas con la ayuda de un método de extrusión en que se 5 obtiene, como producto intermedio, el producto de extrusión caracterizado por una piel de extrusión, precedentemente descrito, entonces se caracterizan también las formas farmacéuticas producidas con ellos por una morfología particular.

10 En una modalidad preferida, aquellas áreas en que se ha formado, en el producto intermedio extrusionado, la piel de extrusión, pueden apreciarse a ojo libre en la sección transversal de la forma farmacéutica, eventualmente con la ayuda de un microscopio. Esto se relaciona con el 15 hecho de que, usualmente, debido al procesamiento posterior, en particular mediante la individualización y/o el moldeo del producto extrusionado, se preservan las características de material variantes y con esto también las diferentes propiedades ópticas del núcleo y de la piel 20 de extrusión. A continuación se designa aquella área de la forma farmacéutica, que procede, en el curso del procesamiento posterior del producto extrusionado (producto intermedio) para obtener la forma farmacéutica, de la piel de extrusión, como "área de forma de manguito".

25 Preferentemente, la forma farmacéutica inventiva

comprende un área en forma de manguito y un núcleo que se encuentra en ella. El área en forma de manguito está unido, preferentemente, sin costura con el núcleo. Preferentemente, tanto el área en forma de manguito como 5 también el núcleo contienen esencialmente la misma composición química, es decir, esencialmente la misma proporción relativa de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D). La materia que forma el área en forma de manguito posee en esto una morfología 10 que se diferencia de la morfología de la materia que forma el núcleo. Usualmente se expresa esta morfología diferente también en diferentes características ópticas, de manera que el área en forma de manguito y el núcleo pueden apreciarse, en la sección transversal de la forma 15 farmacéutica, la mayoría de las veces ya con el ojo libre.

Si la forma farmacéutica inventiva fue recubierta, por ejemplo con un revestimiento de película, entonces, el área de manguito está dispuesta entre el revestimiento de película y el núcleo.

20 Como el producto de extrusión que contiene la piel de extrusión (el producto intermedio) puede continuar su procesamiento de diversas maneras para obtener la forma farmacéutica inventiva, es posible también que el área en forma de manguito adopte diferentes disposiciones y 25 extensiones en el interior de la forma farmacéutica

inventiva. Pero todas las disposiciones tienen en común que el área en forma de manguito cubre en parte la superficie del núcleo, pero usualmente no toda su superficie. Preferentemente, dos caras de superficie opuestas del 5 núcleo no se recubren, o al menos no completamente, por el área en forma de manguito. En otras palabras, el área en forma de manguito posee, preferentemente, dos aberturas/entalladuras opuestas.

El área en forma de manguito puede tener un 10 espesor de capa uniforma. Pero también es posible que, a raíz del moldeo (por ejemplo moldeo por prensado) del producto extrusionado, diferentes áreas de la piel de extrusión son comprimidos o estirados con diferente fuerza, de manera que el espesor de capa del área en forma de 15 manguito puede variar dentro de la forma farmacéutica.

Preferentemente, el área en forma de manguito posee un espesor de capa en el área de 0.1 a 4.0 mm, con mayor preferencia de 0.15 a 3.5 mm, con aún mayor preferencia de 0.2 a 3.0 mm, con la mayor preferencia de 20 0.2 a 2.5 mm, y en particular de 0.2 a 2.0 mm.

Las figuras 5A y 5B muestran dos disposiciones preferidas, esquematizadas, del área en forma de manguito dentro de la forma farmacéutica inventiva. Las formas 81 farmacéuticas poseen, en esto, un área 82 en forma de 25 manguito que encierra un núcleo 83. Las dos caras 84a y 84b

del núcleo 83, sin embargo, no son cubiertas por el área 82 en forma de manguito.

El método para la producción de la forma farmacéutica se realiza, preferentemente, de manera continua. Preferentemente, el método comprende la extrusión de una mezcla homogénea de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D). Es en esto particularmente ventajoso, si el producto intermedio obtenido, por ejemplo el tramo obtenido por la extrusión, posee características uniformes. Particularmente deseables son una densidad uniforme, una distribución uniforme de la sustancia activa, propiedades mecánicas uniformes, porosidad uniforme, características de superficie uniformes, etc. Sólo dadas estas condiciones puede garantizarse también la uniformidad de las características farmacológicas, como, por ejemplo, la constancia del comportamiento de liberación, y mantenerse baja la cantidad de desperdicio.

El método inventivo se realiza, preferentemente, de manera tal que la cantidad de desperdicio sea inferior a 25%, preferentemente inferior a 20%, con la mayor preferencia menos de 15% y en particular menos de 10%, siendo en esto los criterios de desperdicio los estándares de la FDA en cuanto a la intervariabilidad del contenido del componentes (A), su perfil de liberación y/o la

densidad de la forma farmacéutica en la comparación de dos formas farmacéuticas, que se seleccionan, preferentemente, del mismo lote.

Se ha detectado, sorprendentemente, que las 5 propiedades precedentemente mencionadas pueden obtenerse con la ayuda de unas máquinas de extrusión de husillo doble y máquinas de extrusión de rodillos planetarios, prefiriéndose en esto en particular las máquinas de extrusión de husillo doble.

10 El método inventivo comprende, preferentemente, la extrusión de una mezcla de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D), preferentemente con la ayuda de una máquina de extrusión de rodillos planetarios o de una máquina de extrusión de husillo doble. 15 Después de la extrusión, el producto extrusionado es, preferentemente, separado en unidades, moldeado y eventualmente recubierto, para recibir la forma farmacéutica definitiva.

En una modalidad preferida del método inventivo, 20 el moldeo se realiza en estado plastificado de la mezcla de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D). Se ha detectado de manera sorprendente que en la extrusión de determinados polímeros (C), en particular de óxidos de polietileno con alto peso molecular, se obtienen 25 unos productos intermedios que exhiben un determinado

efecto de memoria, es decir, cierto comportamiento de volver a su forma original: si se moldean los productos de extrusión, separados en unidades, a la temperatura ambiente, por ejemplo mediante moldeo a presión, entonces 5 se obtienen unas formas farmacéuticas que tienen una tendencia de adoptar su forma externa original mediante almacenamiento bajo condiciones de esfuerzo, es decir, recuperar a su forma que tenían antes del moldeo.

La forma de las formas farmacéuticas en 10 almacenamiento en condiciones de esfuerzo pueden ser inestables también por otros motivos, por ejemplo, en 40° C/75% de humedad relativa.

El efecto de memoria menoscabe la estabilidad al almacenamiento de la forma farmacéutica de manera 15 significativa, ya que, en el curso de la recuperación de la forma externa, una gran cantidad de propiedades de la forma farmacéutica es cambiada. Lo mismo es cierto para todo cambio de la forma externa debido a otras causas.

Se ha detectado que, por ejemplo, en función de 20 las conducciones de extrusión se realiza una expansión significativa del tramo que es acompañada por un incremento en el volumen del producto extrusionado, es decir, con una disminución de su densidad. Esta expansión puede compensarse mediante moldeo a presión del producto de 25 extrusión separado en unidades, al aplicar una presión

suficiente, ya que en estas condiciones es posible corregir la expansión del material.

Pero si el moldeo a presión se realiza a temperatura ambiente, entonces el efecto de memoria durante 5 el almacenamiento del producto de extrusión comprimido a que este se hinche y expanda, por lo que el volumen de la forma farmacéutica aumenta significativamente.

Se ha encontrado ahora, de manera sorprendente, que se puede suprimir semejante efecto de memoria, si el 10 moldeo del producto de extrusión separado en unidades es realizado a temperatura mayor, es decir, en el estado plastificado de la mezcla de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D). El moldeo se realiza, preferentemente, a una presión de al menos 1 kN, 15 con mayor preferencia en el área de 2 kN a 50 kN, por ejemplo, con la ayuda de una prensa de comprimidos. El moldeo se realiza preferentemente a una temperatura que se ubica aproximadamente 40° C, con mayor preferencia aproximadamente 30° C, y en particular aproximadamente 25° 20 C por debajo del área de fusión de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D). El área de fusión de una mezcla dada puede determinarse con la ayuda de métodos convencionales, preferentemente mediante DSC (por ejemplo, con un modelo FSC 2920 (TA Instruments, New 25 Castle), nitrógeno ultrapuro como gas de purga teniendo una

tasa de flujo de 150 ml/min; un peso de muestra aproximado de 10-20 g, sellada en recipientes de aluminio no herméticos; gradiente de temperatura 10° C/min).

En una modalidad preferida, la forma externa de 5 las formas farmacéuticas no cambia sustancialmente si se presenta un almacenamiento durante al menos 12 h, preferentemente durante al menos 24 h, a 40° C y 75% de humedad relativa, preferentemente en recipientes abiertas.

En una modalidad preferida, el volumen de la 10 forma farmacéutica aumenta, en un almacenamiento durante al menos 12 h, preferentemente al menos 24 h, a una temperatura de 20° C por debajo del área de fusión de la mezcla de los componentes (A), (C), eventualmente (B) y eventualmente (D), eventualmente a 40° C y con 75% de 15 humedad relativa, en no más de 20% o 17.5%, con mayor preferencia en no más de 15 o 12.5%, con aún más referencia en no más de 10% o 7.5%, con la mayor preferencia en no más de 6.0%, 5.0% o 4.0% y en particular en no más de 3.0%, 2.0% o 1.0%.

20 La forma farmacéutica producida según la invención presenta una liberación controlada del principio activo. De esta manera es adecuada preferiblemente para una administración a pacientes de dos veces al día.

La forma farmacéutica producida según la 25 invención puede presentar una o varias sustancias (A) al

menos parcialmente en una forma además retardada, pudiendo conseguirse el retardo con ayuda de materiales y procedimientos habituales conocidos por el experto, por ejemplo, mediante integración de la sustancia en una matriz 5 de liberación controlada o mediante la aplicación de uno o varios recubrimientos de liberación controlada. La liberación de la sustancia debe estar controlada de manera que mediante la adición de los materiales de liberación controlada no se perjudique la dureza.

10 La liberación controlada de la forma farmacéutica obtenida según la invención se consigue preferiblemente mediante la integración de la sustancia en una matriz. Los adyuvantes que sirven como materiales de la matriz controlan la liberación. Los materiales de la matriz pueden 15 ser, por ejemplo, materiales hidrófilos que forman geles, a partir de los que la liberación tiene lugar principalmente mediante difusión, o pueden ser materiales hidrófobos, a partir de los cuales la liberación del principio activo tiene lugar principalmente mediante difusión fuera de los 20 poros de la matriz.

Como materiales de la matriz pueden utilizarse materiales hidrófilos, fisiológicamente compatibles, conocidos por el experto. Preferiblemente se utilizan como materiales de la matriz hidrófilos polímeros, de manera 25 especialmente preferida éteres de celulosa, ésteres de

celulosa y/o resinas acrílicas. Se utilizan de manera muy especialmente preferida como materiales de matriz etilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, ácido 5 poli(met)acrilico y/o sus derivados, como sus sales, amidas o ésteres.

También se prefieren materiales de la matriz de materiales hidrófobos, tales como polímeros hidrófobos, ceras, grasas, ácidos grasos de cadena larga, alcoholes 10 grasos o ésteres o éteres correspondientes o sus mezclas. Se utilizan de manera especialmente preferida como materiales hidrófobos, mono o diglicéridos de ácidos grasos C12-C30 y/o alcoholes grasos C12-C30 y/o ceras o sus mezclas.

15 También es posible utilizar mezclas de los materiales hidrófilos e hidrófobos anteriormente mencionados como materiales de la matriz.

Además, incluso también pueden servir los componentes (C) y el componente (D), presente dado el caso, 20 que sirven para lograr la resistencia a la rotura necesaria según la invención de al menos 400 N, como materiales adicionales de la matriz.

Si la forma farmacéutica producida según la invención está prevista para la aplicación oral, también 25 puede presentar preferiblemente un recubrimiento resistente

a los jugos gástricos, que se disuelve en función del pH del medio de liberación. Mediante este recubrimiento puede conseguirse que la forma farmacéutica producida según la invención pase el tracto gástrico de manera no disuelta y 5 el principio activo se libere sólo en el tracto intestinal. Preferiblemente se disuelve el recubrimiento resistente a los jugos gástricos a un valor de pH entre 5 y 7.5.

El experto conoce materiales y procedimientos correspondientes para la liberación controlada de 10 principios activos, así como para la aplicación de recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, por ejemplo, a partir de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" de Kurt H. Bauer, 15 K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1^a edición, 1998, Medpharm Scientific Publishers. La descripción bibliográfica correspondiente se incorpora en el presente documento como referencia y sirve como parte de la revelación.

20 Un objeto de la invención se relaciona con el uso de una sustancia (A) fisiológicamente activa, precedentemente descrita y/o de un polímero (C) sintético o natural, precedentemente descrito, para la producción de la forma farmacéutica inventiva para la prevención y/o el 25 tratamiento de una enfermedad, inhibiendo una

sobredosificación de la sustancia (A) fisiológicamente activa, en particular a causa de la disminución de la forma farmacéutica mediante acción mecánica.

La invención se relaciona también con uso de una sustancia (A) fisiológicamente activa, precedentemente descrita y/o de un polímero (C) sintético o natural, precedentemente descrito, para la producción de la forma farmacéutica inventiva para la inhibición de una interrupción no intencionada, en particular, la anulación, de la liberación controlada de la sustancia (A) fisiológicamente activa debido a la disminución de la forma farmacéutica mediante acción mecánica.

La invención se relaciona además con el uso de una forma farmacéutica inventiva para la producción de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad con la inhibición de una sobredosis de la sustancia (A) fisiológicamente activa, en particular a causa de la disminución del medicamento mediante acción mecánica.

La invención se relaciona, finalmente, con el uso de la forma farmacéutica para la producción de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad con la inhibición de una interrupción, en particular anulación, de la liberación controlada de la sustancia (A) fisiológicamente activa a causa de una

disminución del medicamento mediante acción mecánica.

La acción mecánica es seleccionado, en esto, preferentemente del grupo consistiendo de masticar, machucar, martillar y la aplicación de aparatos para la 5 pulverización de las formas farmacéuticas convencionales.

En las formas farmacéuticas obtenidas según la invención se determina la resistencia a la rotura según el método de medición expuesto, comprobándose también las formas farmacéuticas distintas de los comprimidos.

10 Para determinar la resistencia a la rotura de la forma farmacéutica según la invención se producen formas farmacéuticas, preferiblemente comprimidos, con un diámetro de 10 mm y una altura de 5 mm.

Con estas formas farmacéuticas, preferiblemente 15 comprimidos, se determina la resistencia a la rotura de la forma farmacéutica según el método para determinar la resistencia a la rotura de comprimidos, publicado en la Farmacopea Europea 1997, página 143, 144, método nº 2.9.8. usando el equipo enumerado a continuación. Como equipo para 20 la medición se utiliza una máquina de ensayo de materiales de Zwick "Zwick Z 2.5", una máquina de ensayo de materiales con Fmáx 2.5 kN, con un curso transversal de como máximo 1150 mm, que debe ajustarse mediante una estructura con ayuda de una columna y un husillo, una zona de trabajo 25 libre hacia atrás de 100 mm y una velocidad de comprobación

ajustable entre 0.1 y 800 mm/min. y un software: testControl. Para la medición se utiliza un molde de presión con piezas añadidas que pueden atornillarse y un cilindro (diámetro de 10 mm), un sensor de fuerzas Fmáx. 1 5 kN, diámetro de 8 mm, clase 0.5 a partir de 10 N, clase 1 a partir de 2 N según la norma ISO 7500-1, con certificado de comprobación del fabricante M según la norma DIN 55350-18 (fuerza bruta de Zwick Fmáx 1.45 kN) (todos los equipos de la empresa Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemania), con el 10 número de pedido BTC-FR 2.5 TH. D09 para la máquina de ensayo, el número de pedido BTC-LC 0050N. P01 para el sensor de fuerzas, el número de pedido BO 70000 S06 para el dispositivo de centrado.

La figura 6 muestra la medición de la resistencia 15 a la rotura de un comprimido, especialmente el dispositivo 6 de ajuste utilizado para ello del comprimido 4 antes y durante la medición. Para ello, el comprimido 4 se coloca entre la placa 1 de compresión superior y la placa 3 de compresión inferior del dispositivo, no mostrado, para la 20 aplicación de la fuerza con ayuda de dos dispositivos de sujeción de dos piezas, que en cada caso se unen fijamente no mostrado con las placas de compresión superior e inferior tras el ajuste de la distancia 5 necesaria para el alojamiento y para el centrado del comprimido que debe 25 medirse. Para ajustar la distancia 5, los dispositivos de

sujeción de dos piezas pueden en cada caso moverse sobre la placa de compresión, sobre la que están dispuestos, de manera horizontal hacia fuera o hacia adentro. Los números de referencia empleados se refieren exclusivamente a la 5 figura 6.

En caso de que la forma farmacéutica esté presente en forma multiparticular, entonces puede determinarse la resistencia a la rotura de las partículas individuales también alternativamente con la ayuda de dos 10 placas de presión, según se ilustra, por ejemplo, en la figura 7.

La figura 7 muestra una placa 10 superior de presión y una placa 11 inferior de presión, entre las cuales se introduce la muestra 12, por ejemplo un pelet. 15 Con la ayuda de las dos placas de presión se realiza una acción de fuerza sobre la muestra. La evaluación del resultado de medición se realiza análogamente al método descrito en el contexto de la figura 6.

Los comprimidos también se clasifican como 20 resistentes a la rotura en caso de una determinada acción de fuerza, para aquellos en los que no puede observarse ninguna rotura, pero eventualmente se produce una deformación plástica del comprimido por acción de la fuerza.

25 A continuación se explica la invención por medio

de ejemplos. Estas explicaciones son solamente a modo de ejemplo y no limitan la enseñanza general de la invención.

En una serie de ejemplos se empleó clorhidrato de diltiazen, clorhidrato de verapamilo y carbamazepina como 5 productos activos (sustancia (A)).

Ejemplo 1:

Componentes	Por comprimido	Mezcla total
Diltiazem HCl	90.0 mg	720 mg
Poli(óxido de etileno), NF, MG 7 000 000 (poliox WSR 303, Dow Chemicals)	154.2 mg	1233.6 mg
Peso total	244.2 mg	1.9536 g

Todos los componentes se mezclaron en una 15 mezcladora de caída libre. Una herramienta para la elaboración de comprimidos con mazo superior, mazo inferior y matriz para comprimidos con 10 mm de diámetro y un radio de curvatura de 8 mm se calentó en un armario de calor a 80°C. Mediante la herramienta calentada se prensó la mezcla 20 de polvo, manteniéndose la presión de prensado durante al menos 15 s mediante la sujeción de la herramienta de elaboración de comprimidos en un torno.

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método indicado con el equipo 25 indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna

rotura de los comprimidos.

Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

5 La liberación in Vitro del principio activo del preparado se determinó en el equipo de agitación de paletas planas según la Farmacopea Europea (paletas con plomos). La temperatura del medio de liberación fue de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 50 rpm. Para comenzar 10 el examen su proporcionó cada tableta en 900 ml de jugo intestinal artificial en cada caso a pH 1.2. Transcurridos 30 minutos se aumentó el valor de pH a 2.3 mediante la adición de lejía, tras otros 90 minutos, a pH 6.5 y nuevamente tras otros 60 minutos, a pH 7.2. La cantidad 15 liberada de principio activo que en un instante de tiempo se encuentra en el disolvente se determinó mediante espectofotometría en 236 nm en cuvetas de 2 mm.

20

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	12%
240 min	43%
480 min	63%
600 min	71%
720 min	77%

Ejemplo 2:

De forma análoga al ejemplo 1, se produjo 25 comprimidos oblongos con un diámetro de 9 mm y una

extensión longitudinal de 20 mm con la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Mezcla total
5 Verapamilo HCl	240.0 mg	1920 mg
poli(óxido de etileno), NF, MG 7 000 000 (poliox WSR 303, Dow Chemicals)	411.4 mg	3291.2 mg
Peso total	651.4 mg	4.2112 g

La resistencia a la rotura de los comprimidos se
10 determinó según el método indicado con ayuda del equipo
indicado. Con una fuerza de 500 N no pueden romperse los
comprimidos.

La liberación in-Vitro del principio activo se
determinó de forma análoga al ejemplo 1 (detección por
15 ultravioletas a 279 nm) y fue la siguiente:

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	6%
240 min	20%
480 min	30%
600 min	35%
720 min	39%

De forma análoga al ejemplo 1, se produjo
comprimidos redondos con un diámetro de 20 mm y con la
siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Mezcla total
Carbamazepina	600 mg	4800 mg
poli(óxido de etileno), NF, MG 7 000 000 (poliox WSR 303, Dow Chemicals)	1028.5 mg	8228.0 mg
Peso total	1628.5 mg	13.028 g

5 La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó según el método indicado con ayuda del equipo indicado. Con la aplicación de una fuerza de 500 N no se
10 produjo ninguna rotura de los comprimidos.

La liberación in-Vitro del principio activo se determinó de forma análoga al ejemplo 1 (detección por ultravioletas a 285 nm) y fue la siguiente:

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	1%
240 min	5%
480 min	9%
600 min	11%
720 min	13%

15 En otra serie de ejemplos se usó nifedipina como sustancia activa (sustancia (A)).

Ejemplo 4:

Se produjeron comprimidos teniendo la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Por preparación	Proporción
Nifedipina	20 mg	2 g	10%
poli(óxido de etileno), NF, 900 000 (poliox WSR 1105, Dow Chemicals)	180 mg	18 g	90%

5

La nifedipina y el poli(óxido de etileno) se mezclaron en una mezcladora de caída libre. La mezcla se comprimió en una prensa de comprimidos excéntrica (modelo EK 0, Cía. Korsch) para obtener comprimidos teniendo un peso de 200 mg. Se produjeron comprimidos redondos con un diámetro de 8 mm y un radio de abombado de 8 mm. La herramienta de comprimir, consistiendo de matriz, mazo superior e inferior con un diámetro de 10 mm y un radio de abombado de 8 mm se calentaron en un armario de calor a 100 °C. Mediante la herramienta calentada se prensaron nuevamente los comprimidos, previamente producidos, manteniéndose la presión de la prensa durante al menos 15 s.

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método indicado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos.

Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y 25 mano de mortero.

Ejemplo 5:

Análogamente al ejemplo 4 se produjeron unos comprimidos teniendo la siguiente composición:

5	Componentes	Por comprimido	Por preparación	Proporción
	Nifedipina	20 mg	2 g	10%
	poli(óxido de etileno), NF, 600 000 (poliox WSR 205, Dow Chemicals)	180 mg	18 g	90%

10 La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método indicado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda
15 de un mortero y mano de mortero.

Ejemplo 6:

Análogamente al ejemplo 4 se produjeron unos comprimidos teniendo la siguiente composición:

20	Componentes	Por comprimido	Por preparación	Proporción
	Nifedipina	20 mg	2 g	10%
	poli(óxido de etileno), NF, 5 000 000 (poliox WSR Coagulant Dow Chemicals)	180 mg	18 g	90%

25 La resistencia a la rotura de los comprimidos se

determinó mediante el método indicado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda 5 de un mortero y mano de mortero.

Ejemplo 7

Análogamente al ejemplo 4 se produjeron unos comprimidos teniendo la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Por preparación	Prop.
Nifedipina	20 mg	2 g	10%
poli(óxido de etileno), NF, 100 000 (poliox WSR N 10 Dow Chemicals)	20 mg	2 g	10%
poli(óxido de etileno), NF, 5 000 000 (poliox WSR Coagulant Dow Chemicals)	160 mg	160 g	90%

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método indicado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían 20 triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

En otra serie de comprimidos se produjeron comprimidos con tramadol HCl como sustancia (A) fisiológicamente activa:

25 Ejemplo 8:

5

Componentes	Por comprimido	Preparación total
clorhidrato de tramadol	100 mg	100 g
poli(óxido de etileno), NF, <0.5g MG 7 000 000 (poliox WSR 303, Dow Chemicals)	200 mg	200 g
Peso total	300 mg	300 mg

El clorhidrato de tramadol y el polvo de poli(óxido de etileno) se mezclaron en una mezcladora de caída libre. Una herramienta de comprimidos, consistiendo de matriz, mazo superior e inferior con un diámetro de 10 mm y un radio de abombado de 8 mm se calentaron en un armario de calor a 80 °C. Mediante la herramienta calentada se prensaron en cada caso 300 mg de la mezcla de polvo, manteniéndose la presión de la prensa durante al menos 15 s mediante sujeción de la herramienta de comprimidos en un tornillo de banco.

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método indicado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos.

Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

La liberación in Vitro del principio activo del preparado se determinó en el equipo de agitación de paletas

planas según la Farmacopea Europea (paletas con plomos). La temperatura del medio de liberación fue de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 rpm. Para comenzar el examen su proporcionó cada tableta en 600 ml de jugo intestinal artificial en cada caso a pH 1.2. Transcurridos 30 minutos se aumentó el valor de pH a 2.3 mediante la adición de lejía, tras otros 90 minutos, a pH 6.5 y nuevamente tras otros 60 minutos, a pH 7.2. La cantidad liberada de principio activo que en un instante de tiempo se encuentra en el disolvente se determinó mediante espectofotometría.

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	15%
240 min	52%
480 min	80%
720 min	99%

Ejemplo 9

La mezcla de polvo del ejemplo 8 se calentó en porciones de 300 mg a 80° C y se llenó a la matriz de la herramienta de comprimidos. A continuación se realizó la producción de los comprimidos. El comprimido posee las mismas características como el comprimido en el ejemplo 8.

Ejemplo 10:

Componentes	Por comprimido	Preparación total
clorhidrato de tramadol	50 mg	100 g
poli(óxido de etileno), NF, MG 7 000 000 (poliox WSR 303, Dow Chemicals)	100 mg	200 g
Peso total	150 mg	300 mg

El clorhidrato de tramadol y el polvo de poli(óxido de etileno) se mezclaron en una mezcladora de caída libre. Una herramienta de comprimidos, consistiendo de matriz, mazo superior e inferior con un diámetro de 10 mm y un radio de abombado de 7 mm se calentaron en un armario de calor a 80 °C. Mediante la herramienta calentada se prensaron en cada caso 300 mg de la mezcla de polvo, manteniéndose la presión de la prensa durante al menos 15 s mediante sujeción de la herramienta de comprimidos en un tornillo de banco.

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método indicado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos.

Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

La liberación in Vitro de la sustancia activa se determinó igual como en el ejemplo 8 y era:

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	15%
240 min	62%
480 min	88%
720 min	99%

5

Ejemplo 11

Componentes	Por comprimido	Preparación total
clorhidrato de tramadol	100 mg	100 g
poli(óxido de etileno), NF, MG 7 000 000 (poliox WSR 303, Dow Chemicals)	100 mg	200 g
Xantano, NF	180 mg	20 g
Peso total	300 mg	300 mg

10 El clorhidrato de tramadol, xantano y el polvo de
 15 poli(óxido de etileno) se mezclaron en una mezcladora de
 caída libre. Una herramienta de comprimidos, consistiendo
 de matriz, mazo superior e inferior con un diámetro de 10
 mm y un radio de abombado de 8 mm se calentaron en un
 armario de calor a 80 °C. Mediante la herramienta calentada
 20 se prensaron en cada caso 300 mg de la mezcla de polvo,
 manteniéndose la presión de la prensa durante al menos 15 s
 mediante sujeción de la herramienta de comprimidos en un
 tornillo de banco.

25 La resistencia a la rotura de los comprimidos se
 determinó mediante el método indicado con el equipo

indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos.

Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y 5 mano de mortero.

La liberación in Vitro de la sustancia activa se determinó igual como en el ejemplo 8 y era:

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	14%
240 min	54%
480 min	81%
720 min	99%

Ejemplo 12:

Componentes	Por comprimido	Preparación total
clorhidrato de tramadol	50 mg	100 g
poli(óxido de etileno), NF, MG 7 000 000 (poliox WSR 303, Dow Chemicals)	90 mg	180 g
Xantano, NF	10 mg	20 g
Peso total	300 mg	300 mg

15 El clorhidrato de tramadol, el xantano y el polvo de poli(óxido de etileno) se mezclaron en una mezcladora de caída libre. Una herramienta de comprimidos ovalados, consistiendo de matriz, mazo superior e inferior con una longitud de 10 mm y una anchura de 5 mm se calentaron en un 20 armario de calor a 80 °C. Mediante la herramienta calentada 25

se prensó la mezcla de polvo, manteniéndose la presión de la prensa durante al menos 15 s mediante sujeción de la herramienta de comprimidos en un tornillo de banco.

La resistencia a la rotura de los comprimidos se 5 determinó mediante el método indicado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos sufrieron una ligera deformación plástica.

La liberación in Vitro de la sustancia activa se 10 determinó igual como en el ejemplo 8 y era:

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	22%
120 min	50%
240 min	80%
360 min	90%
480 min	99%

Ejemplo 13:

Según se describe en el ejemplo 8, se produjo un comprimido teniendo la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Preparación total
clorhidrato de oxicodona	20.0 mg	0.240 g
Xantano, NF	20.0 mg	0.240 g
poli(óxido de etileno), NF, MFI (190° C a 21.6 kg/10 min < 0.5 g MG 7 000 000 (Polyox WSR 303 Dow Chemicals	110.0 mg	1.320 g
Peso total	150.0 mg	1.800 g

La liberación de la sustancia activa se determinó como sigue:

La liberación in Vitro del principio activo del preparado se determinó en el equipo de agitación de paletas 5 planas según la Farmacopea Europea (paletas con plomos). La temperatura del medio de liberación fue de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 rpm. Como medio de liberación sirvió el tampón de fosfato descrito en USP, pH 6.8. La cantidad liberada de principio activo que en un 10 instante de tiempo se encuentra en el disolvente se determinó mediante espectofotometría.

Tiempo	Cantidad liberada
0 min	0%
30 min	17%
240 min	61%
480 min	90%
720 min	101.1%

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método indicado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna 20 rotura de los comprimidos.

Ejemplo 14:

Componentes	Por comprimido	Preparación total	prop.
clorhidrato de tramadol	100 mg	10 g	20%
poli(óxido de etileno) 7 000 000 (poliox WSR 303, Dow Chemicals)	375 mg	37.5 g	75%
Cera de carnauba	25 mg	2.5 g	5.00%

5 El tramadol, el poli(óxido de etileno) y la cera de carnauba se mezclaron en una mezcladora de caída libre. La mezcla se comprimió en una prensa de comprimidos 10 excéntrica (modelo EK 0, Cía. Korsch) para obtener comprimidos teniendo un peso de 500 mg. Se produjeron comprimidos redondos con un diámetro de 10 mm y un radio de abombado de 8 mm. La herramienta de comprimir, consistiendo de matriz, mazo superior e inferior con un diámetro de 10 15 mm y un radio de abombado de 8 mm se calentaron en un armario de calor a 130 °C. Mediante la herramienta calentada se prensaron nuevamente los comprimidos, previamente producidos, manteniéndose la presión de la prensa durante al menos 15 s.

20 La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método indicado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda 25 de un mortero y mano de mortero.

Ejemplo 15:

Análogamente al ejemplo 14 se produjeron comprimidos teniendo la siguiente composición:

5 Componentes	Por comprimido	Preparación total	prop.
clorhidrato de tramadol	100 mg	10 g	20%
poli(óxido de etileno) 5 000 000 (poliox WSR Coagulant Dow Chemicals)	375 mg	37.5 g	75%
Cera de carnauba	25 mg	2.5 g	5.00%

10 La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método indicado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda
15 de un mortero y mano de mortero.

Ejemplo 16:

Se produjeron unos comprimidos, teniendo la siguiente composición:

20

25

Componentes	Por comprimido	Preparación total	prop.
clorhidrato de tramadol	100 mg	1490 g	29.8%
poli(óxido de etileno) 7 000 000 (poliox 303 Coagulant Dow Chemicals)	151 mg	2250 g	45.0%
5 hipromelosa (Metholose 90 SH 100 000 cP de ShinEtsu	33.6 mg	500 g	10.0%
Eudragit E granulado (Cía. Röhm)	16.8 mg	250 g	5.0%
PEG 6000	33.6 mg	500 g	10.0%
Alfa tocoferol	0.1 mg	5 g	0.1%
Aerosil (dióxido de silicio)	0.1 mg	5 g	0.1%

10

50 g del poli(óxido de etileno) se procesaron con 5 g de alfa-tocoferol y aerosil en un almirez para formar una mezcla homogénea. Ésta se mezcló con otros los componentes en una mezcladora de caída libre durante 15 15 minutos. A continuación se extrusionó con la máquina de extrusión de rodillos planetarios del tipo BCG 10 de la Cía LBB Bohle (Ennigerloh). Se usaron 4 husillos planetarios. El diámetro de la tobera era de 8 mm. La dosificación del polvo se realizó por gravimetría, 10 kg por hora. Se 20 seleccionaron los siguientes parámetros de producción para la extrusión: velocidad de rotación: 50 RPM, temperatura de la envolvente: 100° C, temperatura del husillo central 100° C; temperatura del calentamiento de toberas 120° C. Después de la producción se enfriaron los productos extrusionados a 25 temperatura ambiente. A continuación se cortaron en

rebanadas que tenían el peso de un comprimido. La deformación en comprimidos se realizó en una prensa excéntrica de la empresa Korsch del tipo EKO. Como herramientas para los comprimidos sirvieron unos mazos 5 redondos (diámetro 10 mm) con un radio de abombado de 8 mm.

La resistencia a la rotura de los comprimidos se determinó mediante el método indicado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían 10 triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

La liberación in Vitro del principio activo del preparado se determinó en el equipo de agitación de paletas planas según la Farmacopea Europea (paletas con plomos). La 15 temperatura del medio de liberación fue de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 rpm. Como medio de liberación sirvió 600 ml de jugo de intestino, pH 6.8. La cantidad liberada de principio activo que en un instante de tiempo se encuentra en el disolvente se determinó mediante 20 espectofotometría.

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	17%
240 min	65%
480 min	93%
720 min	99%

25 Ejemplo 17:

Análogamente al ejemplo 16 se produjeron unos comprimidos teniendo la siguiente composición:

Componentes	Por comprimido	Preparación total	prop.
5 clorhidrato de tramadol	100.0 mg	1490 g	29.8%
poli(óxido de etileno) 7 000 000 (poliox 303 Coagulant Dow Chemicals)	151.0 mg	2250 g	45.0%
10 hipromelosa (Metholose 90 SH 100 000 cP de ShinEtsu	33.6 mg	500 g	10.0%
Stamylan 195 (SABIC® LDPE 1965T polietileno de baja densidad	16.8 mg	250 g	5.0%
PEG 6000	33.6 mg	500 g	10.0%
Alfa tocoferol	0.1 mg	5 g	0.1%
Aerosil (dióxido de silicio	0.1 mg	5 g	0.1%

La resistencia a la rotura de los comprimidos se 15 determinó mediante el método indicado con el equipo indicado. Para una fuerza de 500 N, no apareció ninguna rotura de los comprimidos. Los comprimidos no podían triturarse con un martillo. Tampoco era posible con ayuda de un mortero y mano de mortero.

20 La liberación in Vitro del principio activo del preparado se determinó en el equipo de agitación de paletas planas según la Farmacopea Europea (paletas con plomos). La temperatura del medio de liberación fue de 37°C y la velocidad de rotación del agitador de 75 rpm. Como medio de 25 liberación sirvió 600 ml de jugo de intestino, pH 6.8. La

cantidad liberada de principio activo que en un instante de tiempo se encuentra en el disolvente se determinó mediante espectofotometría.

5

Tiempo	Cantidad liberada
30 min	17%
240 min	62%
480 min	85%
720 min	94%

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica comprendiendo una sustancia fisiológicamente eficaz (A); opcionalmente, uno o varios 5 adyuvantes (B) fisiológicamente compatibles; un polímero sintético o natural (C), y opcionalmente, una cera (D) natural, semisintética o sintética, donde la forma farmacéutica presenta una resistencia a la rotura de al menos 400 N y, bajo condiciones fisiológicas, después de 5 10 horas se libera un máximo de 99% de la sustancia (A), donde la forma farmacéutica no contiene clorhidrato de tramadol ni clorhidrato de oxicodona.

2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque no contiene ninguna sustancia 15 psicotrópicamente activa.

3. Forma farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque presenta una resistencia a la rotura de al menos 500 N.

4. Forma farmacéutica según una de las 20 reivindicaciones precedentes, caracterizada porque se presenta en forma de un comprimido.

5. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque se 25 presenta en forma multiparticulada, en donde las partículas individuales presentan una resistencia a la rotura de al

menos 400 N.

6. Forma farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada porque las partículas rellenan cápsulas o se prensan para dar comprimidos.

5 7. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el polímero (C) se selecciona del grupo formado por poli(óxido de alquíleno), polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), policarbonato, poliestireno, poliacrilato, sus
10 copolímeros y sus mezclas.

8. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el polímero (C) es un poli(óxido de alquíleno), seleccionado del grupo formado por poli(óxido de metileno), poli(óxido 15 de etileno), poli(óxido de propileno), sus copolímeros, sus copolímeros de bloque y sus mezclas.

9. Forma farmacéutica según la reivindicación 7 u 8, caracterizada porque el polímero (C) presenta un peso molecular promedio en viscosidad de al menos $0.5 \cdot 10^6$ g/mol.

20 10. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende un área tubular y un núcleo en ella, en donde el área tubular se encuentra unida sin costura al núcleo y el material que forma el área tubular y el material que forma
25 el núcleo presentan esencialmente la misma composición

química, pero distinta morfología.

11. Forma farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque el material que forma el área tubular y el material que forma el núcleo presentan 5 diferentes propiedades ópticas.

12. Forma farmacéutica según la reivindicación 10 u 11, caracterizada porque el espesor de capa del área tubular fluctúa entre 0.1 y 4 mm.

13. Forma farmacéutica según una de las 10 reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el volumen de la forma farmacéutica aumenta en no más de 20% después del almacenamiento, por al menos 12 horas, a una temperatura de 20°C, por debajo del rango de fusión de la mezcla de los componentes (A), (C), opcionalmente el 15 componente (B) y, opcionalmente, el componente (D).

14. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende al menos una cera (D) con un punto de ablandamiento de al menos 50°C.

20 15. Forma farmacéutica según la reivindicación 14, caracterizada porque la cera (D) es cera de carnauba o cera de abejas.

25 16. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la sustancia (A) se presenta en una matriz de liberación

controlada.

17. Forma farmacéutica según la reivindicación 16, caracterizada porque la matriz de liberación controlada comprende el polímero (C) y/o la cera (D), opcionalmente 5 presente, como material de matriz de liberación controlada.

18. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la sustancia (A) es un fármaco seleccionado del grupo que se compone de agentes para el tratamiento y prevención de 10 enfermedades del sistema digestivo y del metabolismo; agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades de la sangre y de órganos hematopoyéticos; agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema cardiovascular; agentes dermatológicos; agentes para el 15 tratamiento y la prevención de enfermedades del aparato genitourinario y hormonas sexuales; preparados hormonales sistémicos; excluidas hormonas sexuales e insulinas; agentes antiinfecciosos para uso sistémico; agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; agentes para el 20 tratamiento y la prevención de enfermedades musculares y del sistema óseo; agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del sistema nervioso; agentes antiparasitarios, insecticidas y repelentes; agentes para el tratamiento y la prevención de enfermedades del tracto 25 respiratorio; agentes para el tratamiento y la prevención

de enfermedades de los órganos sensoriales; productos dietéticos en general y agentes radioterapéuticos.

19. Método para la preparación de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1-18, 5 caracterizado porque comprende las siguientes etapas: (a) mezclar los componentes (A), (C), opcionalmente el componente (B) y, opcionalmente, el componente (D); (b) opcionalmente, premoldear la mezcla obtenida de la etapa (a), de preferencia mediante la aplicación de calor y/o 10 fuerza a dicha mezcla, donde preferentemente la cantidad de calor suministrado no logra calentar el componente (c) hasta su punto de ablandamiento; (c) solidificar la mezcla mediante la aplicación de calor y/o fuerza a dicha mezcla, donde el calor es suministrado durante y/o antes de la 15 aplicación de fuerza y la cantidad de calor suministrado logra calentar el componente (c) al menos hasta su punto de ablandamiento; (d) opcionalmente, fragmentar la mezcla solidificada; (e) opcionalmente, moldear la forma farmacéutica, y (f) opcionalmente, cubrirla con un 20 recubrimiento de película.

20. Método según la reivindicación 19, caracterizado porque en la etapa (c) se utiliza una extrusora de doble tornillo o una extrusora de cilindros planetarios.

25 21. Método según la reivindicación 20,

caracterizado porque la etapa (e) se lleva a cabo en el estado plastificado de la mezcla de los componentes (A), (C), opcionalmente el componente (B) y, opcionalmente, el componente (D).

5 22. Método según una de las reivindicaciones 19 a 21, caracterizado porque la etapa (c) se lleva a cabo bajo el efecto del ultrasonido.

10 23. Producto, caracterizado porque se obtiene a través de un método según una de las reivindicaciones 19 a 22.

15 24. Uso de una sustancia fisiológicamente eficaz (A) y/o un polímero sintético o natural (C) para la preparación de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque sirve para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad al evitar una sobredosis de la sustancia fisiológicamente eficaz (A), especialmente como resultado de una trituración de la forma farmacéutica por medio de acción mecánica.

20 25. Uso de una sustancia fisiológicamente eficaz (A) y/o un polímero sintético o natural (C) para la preparación de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque sirve para prevenir una interrupción espontánea del mecanismo de liberación retardada de la sustancia fisiológicamente eficaz (A), resultado de una trituración de la forma

farmacéutica por medio de acción mecánica.

26. Uso de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 18, para la producción de un fármaco para la prevención y/o el tratamiento de una 5 enfermedad al evitar una sobredosis de la sustancia fisiológicamente eficaz (A), especialmente como resultado de una trituración del medicamento por medio de acción mecánica.

27. Uso de una forma farmacéutica según una de 10 las reivindicaciones 1 a 18, para la producción de un fármaco para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad al prevenir una interrupción espontánea del mecanismo de liberación retardada de la sustancia fisiológicamente eficaz (A), resultado de una trituración 15 del medicamento por medio de acción mecánica.

28. Uso según una de las reivindicaciones 24 a 27, caracterizado porque la acción mecánica se selecciona del grupo formado por masticar, molienda en un almirez o con martillo y utilización de aparatos para pulverizar las 20 formas farmacéuticas usuales.

RESUMEN

La invención se refiere a una forma farmacéutica que comprende una sustancia fisiológicamente eficaz (A); 5 dado el caso, uno o varios adyuvantes (B) fisiológicamente compatibles; y un polímero sintético o natural (C); y una cera opcional, natural, semisintética o sintética (D). La forma farmacéutica referida está provista de una resistencia a la rotura de al menos 400 N y libera la 10 sustancia (A) fisiológicamente eficaz al menos en parte de una manera controlada en condiciones fisiológicas.

Fig. 1

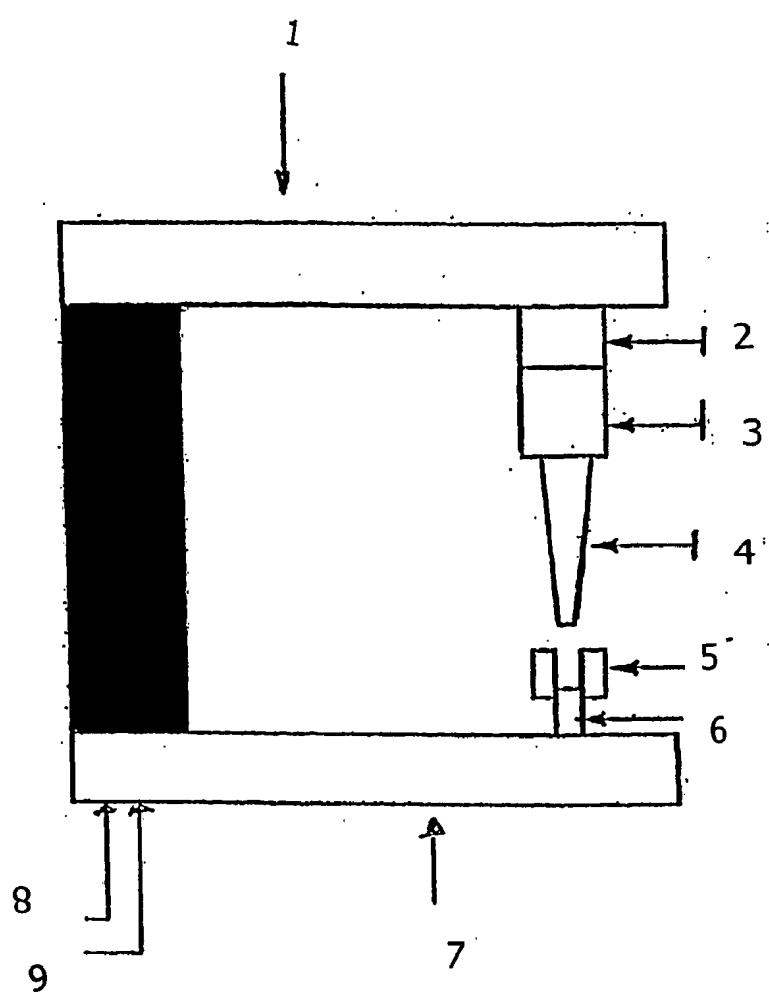


Fig. 2

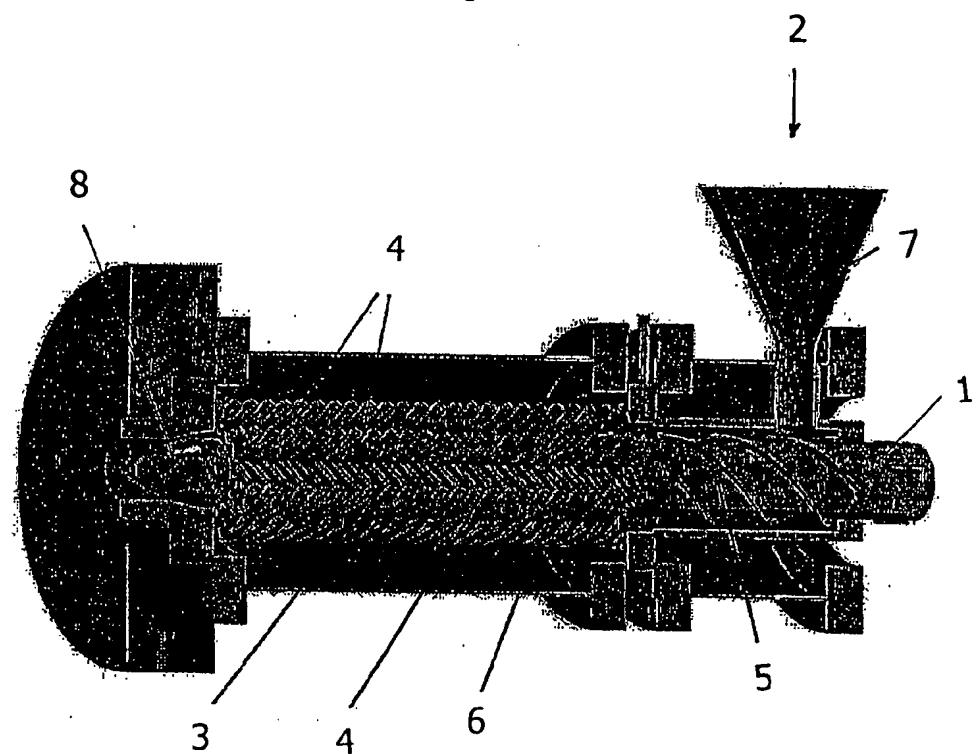


Fig. 3

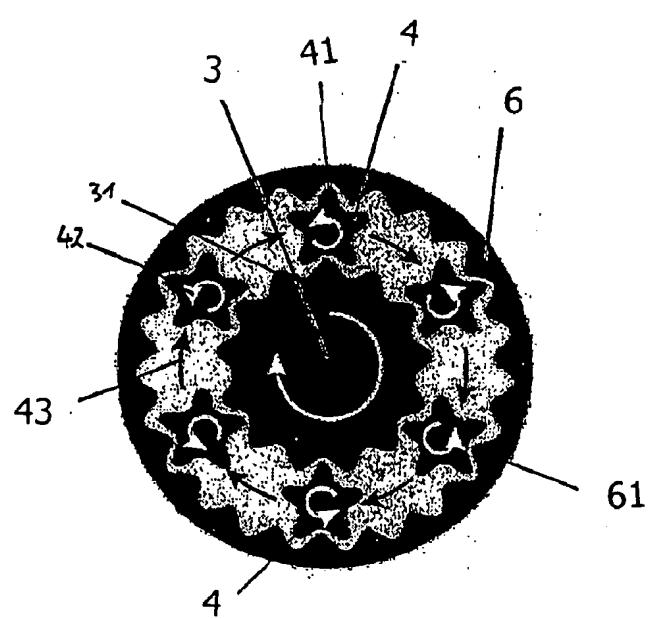


Fig 4

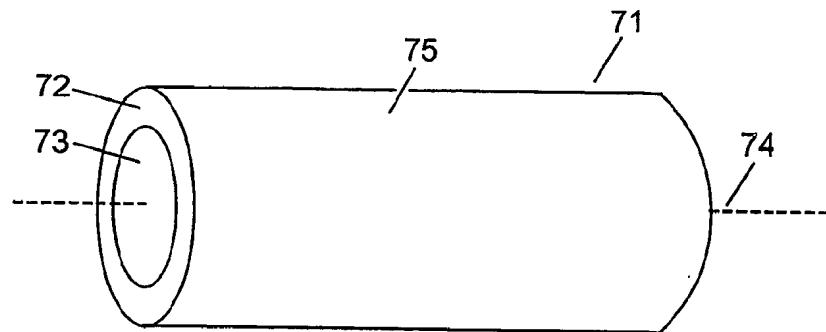


Fig. 5A

Fig. 5B

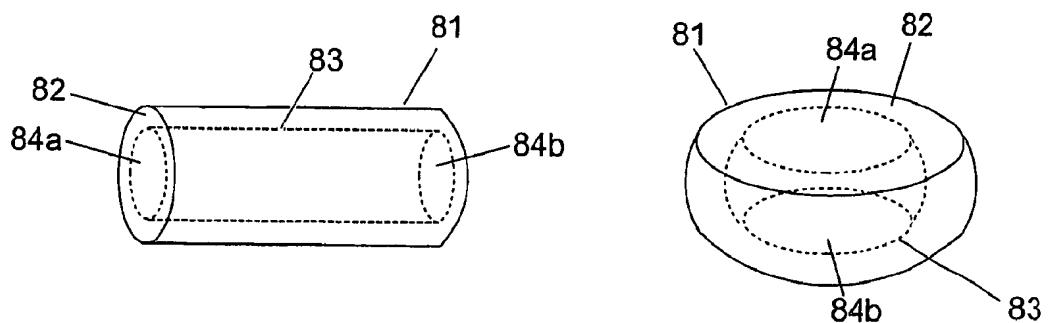


Fig. 6

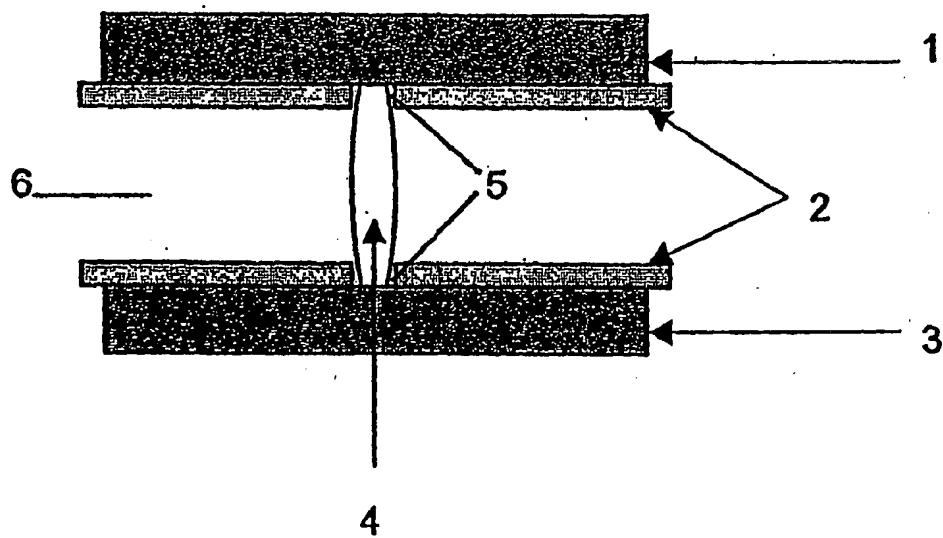


Fig. 7

